LES DEPOTS DANS L'ESPACE INTERCELLULAIRE

GENERALITES

L'espace inter-cellulaire peut être le lieu de modifications lésionnelles diverses.

Ses lésions élémentaires concernent ses composants matriciels.

Ce milieu peut abriter des dépôts de substances diverses ou être le lieu d'infiltrations.

Ce chapitre expose les lésions dues à des dépôts.

A/PROVENANCE DE DEPOTS

- Origine cellulaire : exp hémosidérine . bilirubine
- Origine plasmatique : protéines, oedème
- Incrustation ou infiltration directe (dans un but esthétique pigment, botox,)

B/NATURE DES DEPOTS

- Des métaux : Calcium, fer, cuivre
- Composés chimiques : urate de sodium, anthracose, silice, amiante.
- Lipides : flaques graisseuses et dépôts de cholestérol.
- Protéine : amyloses ,
- ✓ Des dépôts non pathologiques sont produits dans un but esthétique: tatouage
- ✓ Certaines de ses substances qu'elles soient, organiques, minérales, métalliques ou organo-métaliques sont des pigments.
- ✓ Le pigment étant une matière colorante et insoluble

C/PATHOLOGIES DES DEPOTS INTERCELLULAIRES

1/LES CALCIFICATIONS

DEFINITIONS

Les calcifications sont des formations très souvent rencontrées en pathologie.

Elles sont représentées par l'accumulation anormale de sels minéraux dont le calcium est prédominant.
La calcification onchondrale est un processus normal de minéralisation de l'os par les sels calciques.
En dehors du tissu osseux les calcifications sont pathologiques..

NOMENCLATURE.

Leur description et leur nomenclature sont établies selon le siège ou le tissu qu'elles occupent.

Elles sont tout simplement dites calcifications lorsqu'elles se déposent dans une zone de nécrose.

- Les calcifications collectées dans un organe creux sont des calculs
- La calcification des parois vasculaires réalise la médiacalcose.
- Il existe aussi les sympexions, les calcosphérites, les spammomes.

Les calcifications ne sont jamais décrites dans la cellule vue la mort obligatoire de la cellule dont le taux de calcium cytosolique augmente. Celles décrites en pathologie sont de localisations extra-cellulaires quelque soit leur type.

- ✓ En dehors des calculs, qui représentent une forme particulière, et selon les circonstances de découvertes on classe les calcifications en dystrophiques ou métastatiques

Les calcifications métastatiques [redacted]	Les calcifications dystrophiques [redacted]
[redacted] ✓ sont en rapport avec une hypercalcémie, ✓ les dépôts se constituen[redacted] dans un tissu sain. ✓ Le calcium circulan[redacted] dont le pH est devenu alcalin. [redacted]	[redacted] ✓ correspondent [redacted] des dépôts de sels calciques dans des zones [redacted] altérées et non viables. ✓ Elles sont focales et indépendantes du taux [redacted]

- Mécanismes des calcifications.

Toute calcification produite en dehors du tissu osseux est pathologique.

- ✓ Les épithéliums de revêtements glandulaires altérés par une dégénérescence ou par une néoplasie, assurent un rôle primordiale dans l'apparition des calcifications.

Les calcifications apparaissent donc soit :

- ❖ par simple précipitation dans des points d'attache tissulaires et en rapport avec des sécrétions à forte concentration en sels calciques,
- ❖ soit dans des cellules lésées (souffrantes) qui augmentent leur teneur en calcium au niveau des mitochondries et de la membrane plasmique.

La formation des cristaux par la membrane cytoplasmique consiste à composer des microcristaux qui contribueront à la genèse de calcifications microscopiques.

- ✓ Les taux élevés de calcium et de phosphates ne suffisent pas à eux seuls pour constituer des cristaux: il faut l'intervention de plusieurs éléments capables d'induire la constitution de masses tissulaires calcifiées .

Ce sont:

a. Protéines adaptatrices de l'espace conjonctif régulent la formation des calcifications :
1. Les protéines ostéo-formatrices tel que l'ostéopontine
2. les protéines inhibitrices MGP (Matrix Gla Pretein) .

b. Facteurs moléculaires intervenant dans l'ossification soit :
1. le ca++ lui-même,
2. les facteurs ostéogéniques (tel que le BMP=Bone Morphogenic Protein),
3. des facteurs inhibiteurs de la résorption

- Aspects morphologiques :
- A l'examen macroscopique, les calcifications apparaissent:
- ❖ crayeuses,
- ❖ blanc jaunâtres,
- ❖ de tailles variables allant du grain de sable à la plaque calcifiée dans les vaisseaux de l'athérosclérose.
- ❖ A la coupe, elles crient sous le coutea[redacted]
- A l'examen histologique les calcifications sont :
  - basophiles,
  - amorphes,
  - granulaires ou lamellaires
  - extra cellulaires.
- ✓ Qu'elles soient dystrophiques ou métastatiques elles présentent les mêmes caractéristiques morphologiques.

DEPOTS DE PIGMENTS

DEFINITION

- Substance naturellement colorée exogène ou endogène
- Substance insoluble dans les tissus
- de nature variable (organique, métallique, minérale)

Pigments exogènes

- Essentiellement le carbone.
- Encre de tatouage

1/ Carbone

- ✓ Le charbon , les hydrocarbures, et le tabac consumés libèrent des particules de carbones.
- ✓ Ce pigment, lorsqu'on respire un air pollué, s'accumule dans les ganglions lymphatiques intra-pulmonaires et médiastinaux.
- ✓ Ce phénomène est en général très bien toléré
- Le carbonne du tabac est associé à la nicotine qui est cancérigène.
- Donne une coloration brunâtre.

2/ Tatouage

- ✓ Introduction sous la peau de pigments indélébiles car résistants à la destruction par les macrophages.

Pigments endogène :

- Fer.
- Cuivre.
- Mélanine.
- bilirubine

Pigment ferrique

- ✓ Le pigment ferrique correspond au grains d'hémosidérine
- lorsqu'il est localisé il s'agit d'une hémosidérose : cette affection est bénigne , et correspond à la rupture de petits vaisseaux au cours d'un traumatisme
- Lorsque la répartition est diffuse , il s'agit d'une grave maladie génétique qui est l'hémochromatose (mutation chromosome 6 gène C282Y). Le taux sanguin de siderhémie et de transferrine sont très élevés .

Mélanine

- ✓ La mélanine est le pigment qui colore la peau et les yeux(sécrété et excrété par les mélanocytes)

Hyperpigmentation

- ✓ Provient essentiellement d'une prolifération tumorale des mélanocytes.
- ✓ Extrêmement fréquente sous sa forme bénigne (grains de beauté, éphélides, et naevus).
- Congénitale : plaque plus ou moins étendu, souvent associées à un développement excessif de poil. Petit risque de transformation cancéreuse.
- Acquise : taches pigmentées, surélevées ou planes, quelque fois framboisées en surface. Certaines ont un risque de transformation maligne (mélanome).

Elle atteint la peau et les muqueuses dans l'insuffisance surrénalienne.

Bilirubine

- ✓ Le pigment de l'ictère est l'hème provenant de la dégradation de l'hémoglobine.
- Il colore la peau et les muqueuses.
- Il fait suite à une cholestase.

➢ DEPOTS PROTEIQUES

➢ L'amylose

Définition: protéines fibrillaires anormales β plissées

Au 19ème siècle, Virchow la confond avec l'amidon, et la nomme Amyloïde .

La diversité du composé protéique fait qu'il n'existe pas de formule biochimique unique et spécifique de l'amylose.

Les dépôts tissulaires d'amylose se font à partir d'une matière première dite précurseur ou protéine fibrogénique;

Ce précurseur est différent selon les étiologies

L'amylose peut accompagner des processus pathologiques inflammatoires, tumoraux ou dysmétaboliques

➢ II/STRUCTURE ET COMPOSITION DE L'AMYLOSE.

Quelque soit le précurseur l'amylose s'édifie sur de mêmes bases structurelles qui sont:

- ✓ La conformation en feuillets β plissés

La microscopie électronique qui dévoile sa nature fibrillaire :

- ✓ Elle constitue des amas de fibres parallèles avec des orientations différentes pour chaque amas.
- ❖ Les dépôts tissulaires de cette substance fibrillaire sont toujours mêlés, à faible pourcentage, à des composés du tissu conjonctif constituant probablement des crampons dans les sites pathologiques.

Composition d'un dépôt d'amylose :

95% Protéine fibrillaire . **+ 5%** { **Composant P**, **Glycoprotéines**, **Lipoprotéines** }

- ➢ Composant P est une protéine sérique produite par les hépatocytes. Sa présence constante dans tout type d'amylose pourrait être responsable de l'inhibition de la dégradation enzymatique de l'amylose par les protéases.
- ➢ Glycoprotéines des membranes basales : Laminine, collagène de type IV [redacted]
- ➢ Lipoprotéine de transport du cholestérol : Apolipoprotéine E

- Les précurseurs fibrogéniques différents vont produire les amyloses biochimiquement distinctes. La protéine responsable peut être :

a. une hormone (calcitonine dans le cancer médullaire de la thyroïde),
b. une immunoglobuline (dans le myélome multiple)
c. autre protéine (protéine de la phase aigue de l'inflammation).

-Bien que les amyloses soient d'origines différentes, elles partagent des caractères communs qui permettent de leur faire partager une même définition. Toutes les amyloses présentent donc :

a. des groupes de protéines pathologiques provenant
b. de précurseurs différents et ayant en commun
c. un agencement biochimique β plissé,
d. une répartition anatomique extracellulaire,
e. des affinités tinctoriales,
f. une structure fibrillaire vue en microscopie électronique

III/ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE ET AFFINITES TINCTORIALES

- ✓ L'examen macroscopique des organes sièges de dépôts d'amylose ne possède plus l'intérêt qu'il avait au siècle dernier parce que, les thérapeutiques modernes et les antibiotiques empêchent l'évolution vers la chronicité de nombreuses affections.
- ✓ La microscopie optique révèle, dans l'espace conjonctif et les membranes basales, des dépôts éosinophiles tout affait homogènes et d'apparence hyaline (coloration HE).

l'amylose a des affinités tinctoriales particulières :

- ❖ Le rouge Congo révèle, en lumière polarisée, une biréfringence avec un reflet verdâtre très caractéristique.
- ❖ Les autres colorations sont abandonnées au profit de l'IHC
- ❖ Une scintigraphie au composé P* marqué permet d'établir la répartition des petits foyers amyloïdes.

IV/NOMENCLATURE ET IDENTIFICATION DES SUBSTANCES AMYLOIDES

Les différentes substances amyloïdes sont désignées par une première lettre A (amylose) suivie par l'abréviation du type de protéine :

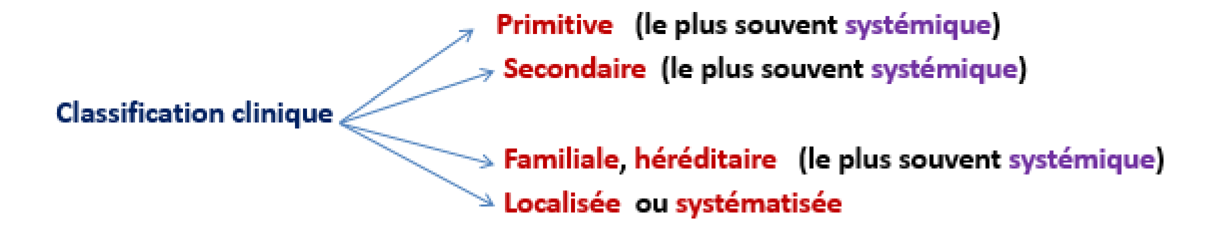
- AA = Amylose Associée, synthétisée pa[redacted] le foie
- AL = Amylose Light, dérivée des chaines légère[redacted] d'immunoglobulines plasmocytaires
- A med= Amylose de l'athérosclérose [redacted]
- Aβ = Amylose de la maladie d'Alzheime[redacted]
- Aβ2m = Amylose des dyalisés chroniques [redacted]
- IAPP = Islet Amyloid PolyPeptide qui apparait dans le diabète de type 2 [redacted]
- TTR = TransThyRétine

V/CLASSIFICATION DES AMYLOSES

Elle est retrouvée dans une grande variété d'expressions cliniques. Les caractéristiques cliniques et étiologiques ne sont pas en rapport absolu avec les caractéristiques biochimiques et anatomiques .

La classification clinique se base sur la répartition anatomique des dépôts :

- ❖ Elle est dite systémique si plusieurs organes (le rein, la rate, le foie, le cœur, le tube digestif et la langue) sont atteints.
- ❖ Elle est localisée quand elle concerne un seul organe ou tissu.
- ❖ Elle est primitive sans cause évocable
- ❖ Elle est secondaire si elle fait suite à une inflammation chronique ou à un trouble immunologique



- ✓ Les protéines fibrillaires amyloïdosiques sont actuellement identifiées pour chaque maladie qui en comporte, et nous constatons qu'une même protéine telle que la transthyrétine peut composer une amylose primitive ou secondaire.
- ✓ Pour cela la meilleure classification est celle qui tiendrait compte de la clinique et de la protéine responsable.

VI/PATHOGENIE

L'amylose représente le substratum anatomique d'une altération métabolique du précurseur.

ce précurseur est toujours soluble

Mais, l'amylose qui en provient est un composé fibrillaire intra-tissulaire solide et insoluble.

Plusieurs questions restent encore inexpliquées et sont les suivantes :

[redacted]

Les stimuli qui provoquent l'augmentation du taux du précurseur ne sont pas identifiés.

- Le taux du précurseur doit rester trop longtemps élevé (quelques années) pour les inflammations chroniques et la dialyse) mais apparait presque simultanément dans la maladie d'Alzheimer et dans les tumeurs.

- L'altération d'une protéine n'est pas obligatoire pour constituer des dépôts d'amylose : une transthyrétine normale est retrouvée dans l'amylose cardiaque .

➢ Introduction :

Les perturbations vasculaires sont généralement de nature dynamique.

Le plus souvent, elles ne sont pas en rapport avec des altérations de l'appareil circulatoire ou du tissu sanguin proprement dit mais correspondent à des troubles des fonctions d'irrigation et

D'échanges que les vaisseaux et le sang assument à l'égard des cellules et des tissus.
Le point commun à la plupart des troubles vasculo-sanguins est la suppression de l'apport de l'oxygène aux tissus

➢ Rappel

La circulation sanguine normale :
Apporte des nutriments et de l'oxygène aux cellules et aux tissus
élimine les déchets et maintient l'équilibre des fluides dans le corps

➢ *Congestion*

✓ I-1. Définition :

La congestion est une augmentation de la quantité de sang

Contenue dans les vaisseaux d'un tissu avec dilatation vasculaire.

Deux types :

active (survient au cours de l'inflammation)

-**passive** (*stase*) en rapport avec un mécanisme circulatoire, cardiaque ou veineux.

La congestion et l'œdème sont souvent associés.

✓ 2 - Congestion active ou hyperhémie

Conséquence d'une augmentation de l'apport de sang artériel par vasodilatation active des artérioles de la microcirculation:
Rougeur et *chaleur locales*.

❖ Mécanismes:

Nerveux réflexe
Adaptation lors d'une sollicitation fonctionnelle accrue (*muscle en exercice*) lors de la phase initiale d'une inflammation par la mise en jeu de médiateurs chimiques.

✓ 3 - Congestion passive

Conséquence d'un ralentissement du drainage sanguin veineux (***stase***).
S'accompagne d'une dilatation passive des veines et capillaires et d'une diminution du débit sanguin.
Les tissus souffrent d'hypoxie : les cellules endothéliales sont les premières altérées, ce qui, associé à une augmentation locale de la pression hydrostatique, produit un œdème
Les organes sont ***froids***, ***bleu violacé*** (= cyanose par désaturation de l'hémoglobine), de poids augmenté.

La congestion passive peut être:

Localisée: d'origine veineuse, liée à une ***stase***, à une oblitération (***thrombose***) ou à une compression veineuse.

Généralisée: due à ***une insuffisance cardiaque*** (***IC***)dont les conséquences sont variables selon le type d'IC:

➢ *Insuffisance cardiaque Gauche:*

Stase sanguine en amont des cavités cardiaques gauches

Congestion passive du poumon (**poumon cardiaque – poumon de stase**)

- ***Insuffisance cardiaque droite ou globale***

Entraîne une élévation des pressions dans l'oreillette droite, les veines caves et sus- hépatiques,

Congestion passive du foie (**foie cardiaque – foie de stase**)

Anatomie pathologique

EXEMPLES :

Poumon de stase (Poumon cardiaque)

Foie de stase (Foie cardiaque – Foie muscade)

- **Poumon de stase (Poumon cardiaque)**

Congestion en rapport avec une ***IC gauche*** entrainant une élévation des pressions dans la **circulation** veineuse pulmonaire

- **Stase aiguë :** *œdème aigu pulmonaire (OAP),* **réversible.**

Poumons lourds, crépitants, laissant échapper à la coupe un liquide spumeux hémorragique.

Histologie: Alvéoles inondées par de l'œdème et parfois par des hématies, les capillaires des cloisons alvéolaires sont gorgés d'hématies.

- **Stase chronique :** « *induration brune des poumons* », **irréversible.**

Histologie:

Accumulation des sidérophages dans les alvéoles (macrophages avec l'hémosidérine)

Fibrose des cloisons alvéolaires, ralentissant les échanges gazeux,

Fibrose des parois vasculaires qui accroît l'hypertension dans la circulation pulmonaire.

Coloration de Perls: pour différencier le pigment d'anthracose de l'hémosidérine.

- **Foie de stase (Foie cardiaque – Foie muscade)**

Conséquence de ***l'insuffisance cardiaque droite ou globale***

La stase prolongée entraine une fibrose hépatique

- **Stase aiguë:** foie gros, lisse, ferme, rouge sombre, laissant s'écouler à la coupe ***du sang noirâtre*** par les veines sus-hépatiques dilatées.

Tranche de Section: Surface de coupe bigarrée (« ***foie muscade*** ») : un réseau rougeâtre se détache sur un fond jaune .

Histologie:

- ✓ **Région centro-lobulaire congestive:** dilatation des veines centro-lobulaires et des capillaires sinusoïdes (vides ou remplis d'hématies)

Atrophie et nécrose hémorragique hépatocytaire.

- ✓ **Région médio-lobulaire:** *Stéatose hépatocytaire* (par anoxie)
- ✓ **Région péri-portale:** hépatocytes intactes mieux oxygénés (car recevant le sang de l'artère hépatique).
  - **Foie de stase (Foie cardiaque – Foie muscade)**

❖ **Stase chronique:**

Fibrose systématisée de la paroi des veines et capillaires centro-lobulaires, puis la fibrose devient mutilante, remplaçant les zones de nécrose hépatocytaire et englobant **des dépôts d'hémosidérine**.

Au maximum, les zones de fibrose sont **confluentes** et entourent *les territoires péri-portaux résiduels* : c'est la « *cirrhose cardiaque* », rare (traitement plus précoce et efficace des IC).

Des lésions hépatiques similaires au foie cardiaque peuvent se produire en cas d'obstacle sur la circulation veineuse sus-hépatique, au cours du ***syndrome de Budd-Chiari*** (*thrombose des gros troncs veineux sus-hépatiques*), ou de ***la maladie veino-occlusive*** (*fibrose sténosante et oblitérante de la paroi des petites veines sus-hépatiques centro-lobulaires*).

Microscopie :

Stade 1 : congestion veineuse hépatique (région centro-lobulaire) + **stéatose anoxique** de la région médio-lobulaire (située entre le centre des lobules et la région adjacente à l'espace porte)

Stade 2 : nécrose tissulaire de la région centro-lobulaire et **stéatose** de la région médio-lobulaire (*foie en cocarde*)

Stade 3 : nécrose des régions centro- et médio- lobulaires (*foie à lobules intervertis*)

Stade 4 : sclérose dystrophique affectant surtout l'espace porte et la région péri-portale (le terme de « cirrhose », parfois employé, est à éviter car il n'y a pas de régénération ou mutilation du tissu hépatique)

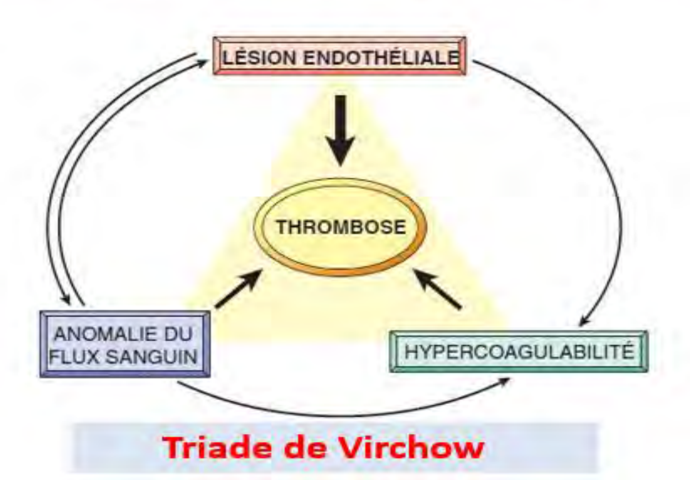
➢ *II.Thrombose*

Définition: **coagulation du sang** dans une cavité vasculaire (cœur, artère, veine, capillaire) au cours de la vie.

Le thrombus exclut:

les caillots sanguins formés après la mort (caillots post-mortem ou cadavériques)

une collection de sang coagulé hors d'une cavité vasculaire (c'est un hématome).



	Facteur pariétal	Facteur hémodynamique	Facteur sanguin
Physiopathologie	➢ lèsion de la paroi vasculaire +++ ➢ contact entre le sang et la matrice extra-cellulaire sous-endothéliale ➢ facteur nécessaire et suffisant pour déclencher le processus thrombotique ➢ souvent isolé dans les thromboses artérielles et intracardiaques	➢ La stase :facteur prédominant (formation des thromboses veineuses). ➢ entraîne une souffrance endothéliale par hypoxie. ➢ favorise surtout l'augmentation de taille d'une microthrombose déjà constituée	hypercoagulabilité = des altérations des voies de la coagulation favorisant la thrombose
Causes	➢traumatismes, ➢turbulences, ➢circulatoires ➢inflammation, ➢athérosclérose.	➢ veines : varices, décubitus prolongé, immobilisation plâtrée ➢ artères : anévrisme, hypotension.	➢ les maladies de la coagulation sanguine proprement dites, génétiques ou acquises ➢ les états d'hyperviscosité sanguine (polyglobulie,hémoconcentratin) ➢ la contraception orale ,l'hypercholestérolmie

❖ **Mode de formation**

Le thrombus formé in vivo, est ferme, sec, adhérent à la paroi vasculaire.
Il est différent du caillot post mortem qui est élastique, lisse et moule les cavités.

Suivant sa structure, on distingue trois variétés:

✓ **1.Thrombus blanc**: fréquent, de petite taille :

c'est un caillot de conglutination, formé de plaquettes et d'un peu de fibrine.

Il s'observe dans les capillaires et les petites artères.

✓ **2.Thrombus rouge**: exceptionnel in vivo

constitué par un caillot rouge identique à celui que l'on obtient par la coagulation brusque du sang in vitro.

Au microscope : **un réseau fibrineux** enserrant les éléments figurés du sang.

injection accidentelle ou expérimentale d'une substance coagulante (sang hétérologue) ou substance toxique (venin de serpent).

✓ **3.Thrombus mixte**: le plus fréquent

trois parties:

la tête : blanchâtre, formée de plaquettes conglutinées.

le corps: partie intermédiaire stratifiée, formée d'une alternance de zones blanches et rouges.

Les zones blanches répondent à une conglutination plaquettaire et à de la fibrine,

les zones rouges à *un coagulum fibrino-cruorique*.

Cette alternance est due à l'effet de turbulence circulatoire engendrée par la thrombose.

la queue: rouge, formée par un caillot de coagulation; prolonge le thrombus

Différentes variétés de thromboses

selon sa topographie:

Le thrombus oblitérant: petits vaisseaux et surtout les veines; il obstrue totalement la lumière du vaisseau.

Le thrombus pariétal: grosses artères, coeur. rétrécit la lumière.

Aspects morphologiques des thromboses





Variétés topographiques de thromboses

- **Thrombose veineuse**

siège :

-membres inférieurs+++, profondes (pelviennes, porte, mésentériques).

Causes variées: obstétricales, chirurgicales, médicales.

Conséquences

locales : œdème, lésions trophiques, complications des thromboses profondes (thrombose portale)

générales : embolie .

- **Thrombose artérielle**

En rapport avec lésions pariétales importantes (athérome, endartérite).

- ✓ **ubiquitaire**, mais fréquente dans les coronaires et les artères cérébrales.
- ✓ **conséquences**: l'infarctus et la gangrène

- **Thrombose cardiaque**

thrombus mural au contact d'un infarctus du myocarde.

thrombose de l'oreillette gauche au cours du rétrécissement mitral (**pseudomyxome**).

thrombose valvulaire des endocardites.

- **Thrombose Capillaire**

coagulation intravasculaire disséminée CIVD

C'est la formation de multiples thromboses dans des vaisseaux du lit capillaire,
S'accompagne d'un syndrome de consommation des facteurs de coagulation (plaquettes, fibrinogène) avec accidents hémorragiques et fibrinolyse (accidents obstétricaux, embolies graisseuses, septicémies)

Evolution anatomique du thrombus

- 1-**L'organisation** :

-Evolution habituelle.

-Mobilisation des cellules conjonctives de l'intima, histiocytes et fibroblastes,

-Pénétration des cellules dans le réseau de fibrine et multiplication

Induction de la formation de fibres de collagène qui remplacent le réseau de fibrine.

A partir des vasa vasorum, se fait en même temps une poussée vasculaire qui envoie des capillaires à travers la média dans le tissu conjonctif néoformé.

Ces néovaisseaux peuvent, dans de rares cas, être fonctionnels et assurer une repermĂ©ation partielle de la thrombose.

Aspects morphologiques

détersion et organisation conjonctive

Thrombose ancienne organisée

- **2- Autres** :

Le ramollissement puriforme s'observe dans les volumineux thrombus riches en leucocytes.

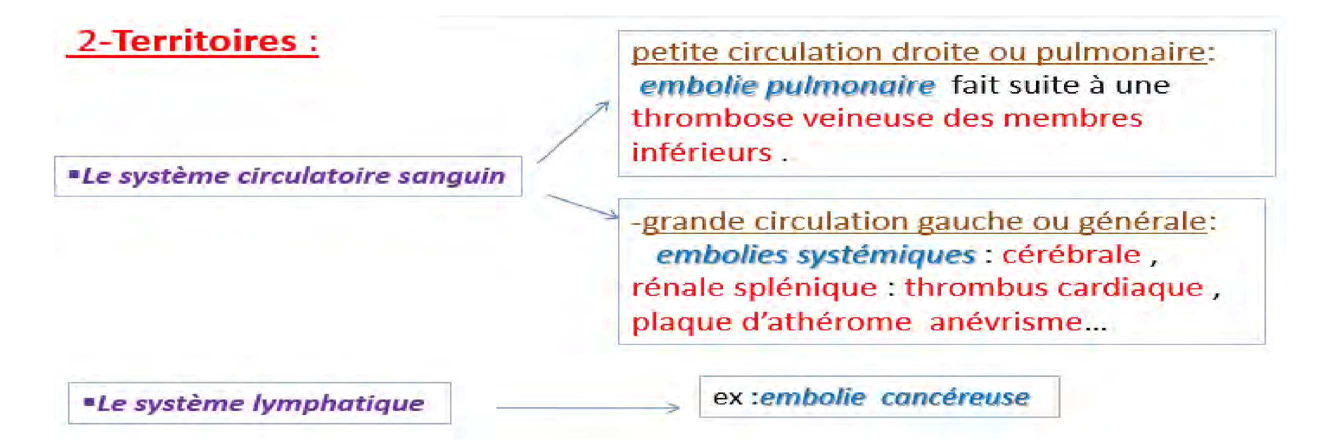
Le ramollissement purulent

La mobilisation du caillot est l'accident évolutif majeur et entraîne ***une embolie***

La lyse spontanée

III.Embolie

1-Définition : arrêt en un point du système vasculaire d'un corps figuré ou embole véhiculé par le courant circulatoire



3-Classification des embolies

Selon la nature de l' embole	Selon le trajet de l' embole
Cruorique sanguine **+++ (95%des cas)** *mobilisation d' un thrombus*	**Directes ++++ :** *sens du courant circulatoire*
Inféctieuses : *bactérienne,* *parasitaire,* *mycosique*	**Rétrogrades :** *à contre-courant (embolies veineuses ou surtout lymphatiques)*
Cellulaires : *cancéreuse,* *amniotique* *trophoblastique*	**Paradoxales :** *passage de la circulation sanguine droite à la circulation gauche par une déhiscence anormale (foramen ovale perméable...)*
Graisseuses *moelle osseuse, lors des fractures ...* *médicaments*	
Gazeuses *accident de plongée (maladie des caissons)*	
Athéromateuses *par ulcération d'une plaque d' athérome*	

❖ **Conséquences des embolies**

Elles sont en fonction de **la taille** et du **siège de l'embolie**

La **majorité** d'entre elles sont **indépendantes de la nature de l'embole**

Dans *les embolies non cruoriques*, la nature de l'embole peut avoir **des conséquences particulières.**

- ✓ **Embolies de la grande circulation:**

Mécanismes : arrêt circulatoire responsable *d'une ischémie du tissu vascularisé* avec diminution ou abolition de l'apport de sang artériel.

Celle-ci entraîne une hypoxie ou une anoxie qui peuvent être aiguës ou chroniques, totales ou relatives.

Au niveau des membres inférieurs: simple intolérance à l'effort entraînant *une claudication intermittente douloureuse* ou des lésions irréversibles de *gangrène ischémique*.

Au niveau des viscères: intolérance à l'effort entraînant une *angine de poitrine* (*angor*) **ou** *des lésions irréversibles d'infarctus*

- ✓ **Embolies de la petite circulation** (*embolies pulmonaires*)

L'embolie entraîne un « *cœur pulmonaire aigu* »

Mécanismes : hypertension artérielle pulmonaire brutale entraînant une insuffisance cardiaque droite brutale, avec anoxie et choc accompagné de manifestations générales du **simple malaise à la mort subite**.

L'arrêt circulatoire dans l'artère pulmonaire ou ses branches a des conséquences plus chroniques :

réduction de l'oxygénation par le tissu pulmonaire

insuffisance cardiaque droite chronique

conséquences dépendant de la nature de l'embole

Locales :

Embolie bactérienne : anévrismes infectieux de la paroi vasculaire, abcès…

Embolie parasitaire : métastase parasitaire

Embolie cancéreuse : métastase tumorale

Générales :

Fibrinolyse aiguë par *embolie amniotique* due à l'activation du plasminogène sanguin

- ➢ *IV.Ischémie-Infarctus*

Définition de l'ischémie

-**Diminution** (*ischémie relative*) ou **abolition** (*ischémie complète*) de l'apport sanguin **artériel** dans un territoire limité de l'organisme.

-Responsable :

*__une hypoxie__ (diminution relative de l'oxygène délivré au tissu par rapport à ses besoins)

*__une anoxie__ (suppression de l'apport d'oxygène au tissu)

Les causes des ischémies

les causes d'oblitération partielle ou totale d'une lumière artérielle :

- ✓ Athérosclérose
- ✓ Embolie
- ✓ Artérite (=maladie inflammatoire primitive de la paroi artérielle)
- ✓ Thrombose (sur plaque athéroscléreuse ou sur lésion inflammatoire d'artérite)
- ✓ Compression extrinsèque (tumeur, garrot…)
- ✓ Spasme artériel prolongé
- ✓ Dissection artérielle

Les conséquences d'une oblitération partielle d'une lumière artérielle peuvent être aggravées par des conditions générales : chute du débit cardiaque ou anémie profonde

Conséquences de l'ischémie

Ischémie complète et étendue : nécrose complète du territoire d'ischémie : infarctus, *ramollissements*, *gangrène*

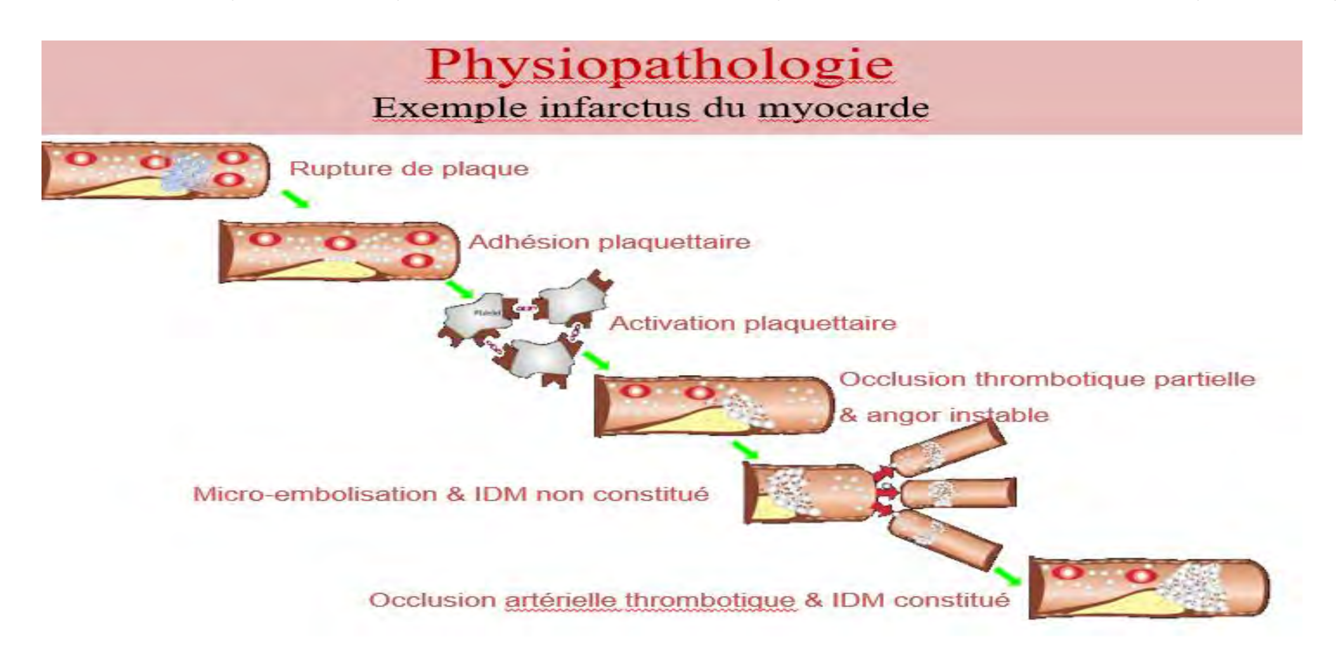
Ischémie incomplète et transitoire : douleurs intenses mais transitoires survenant lors de la phase ischémique, et auxquelles correspondent divers termes de séméiologie : *claudication intermittente d'un membre inférieur* / *angor d'effort* / *angor intestinal*

Ischémie incomplète et chronique :atrophie et apoptose des cellules les plus fonctionnelles, remplacement par de la fibrose (ex : *sténose de l'artère rénale* responsable d'une atrophie et d'une fibrose du rein)

Définition de l'infarctus

-Foyer circonscrit de nécrose ischémique due à l'interruption brutale de l'apport sanguin artériel d'un tissu dépassant les possibilités de suppléance collatérale.

-Terme choisi par Laennec pour décrire la lésion dans le poumon (du latin infarcere "remplir de sang")



Variétés morphologiques d'infarctus

Il existe deux types d'infarctus: *les infarctus blancs*, *les infarctus rouges*

- ### 1-Infarctus blanc

L'infarctus blanc est un territoire de nécrose ischémique **exsangue**, dans un organe plein, par **obstruction** d'une ***artère terminale*** .

Le territoire atteint subit *une nécrose de coagulation*.

Siège : le cœur, les reins, la rate, le cerveau…

Aspects macroscopiques des infarctus blancs

On peut distinguer plusieurs phases :

De 6 (et surtout de 24) à 48 heures, la lésion devient progressivement visible. Elle correspond à un *territoire de distribution artérielle (forme pyramidale à base périphérique),* plus *pâle* et plus *mou* que le reste de l'organe, devenant progressivement plus nettement *blanc ou jaunâtre et entouré d'un liseré congestif rouge.*

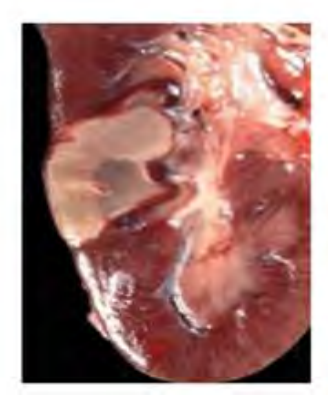
Au cours des *1ère et 2ème semaines* : les *limites de l'infarctus sont de plus en plus* nettes, sa *surface est déprimée* par rapport au tissu sain. Il est *entouré d'un tissu mou et rouge* (tissu de granulation inflammatoire, puis bourgeon charnu)

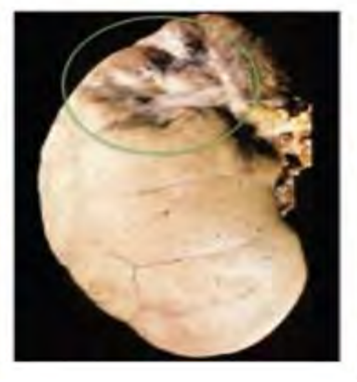
A partir de la *3ème semaine*, se constitue progressivement une *cicatrice blanchâtre, fibreuse, avec amincissement et rétraction de la zone lésée*

INFARCTUS BLANC - INFARCTUS RÉNAL

Macroscopie:

- triangulaire à base corticale, bien limité, pâle – blanc-jaunâtre entourée d'une zone rougeâtre (liseré congestif)
- d'abord mou et saillant, soulève la capsule (*infarctus récent*), il est ensuite blanc, dur et déprimé - cicatrice triangulaire retractée *(infarctus ancien)*






Exemple : **INFARCTUS DU MYOCARDE**

-**Importance particulière** : fréquence et gravité

Cause principale :*l'athérosclérose coronaire.*

Topographie en fonction du siège de l'obstruction.

L'**étendue** : variable selon l'épaisseur de la coronaire atteinte.

-La **distribution** dans l'épaisseur de la paroi :

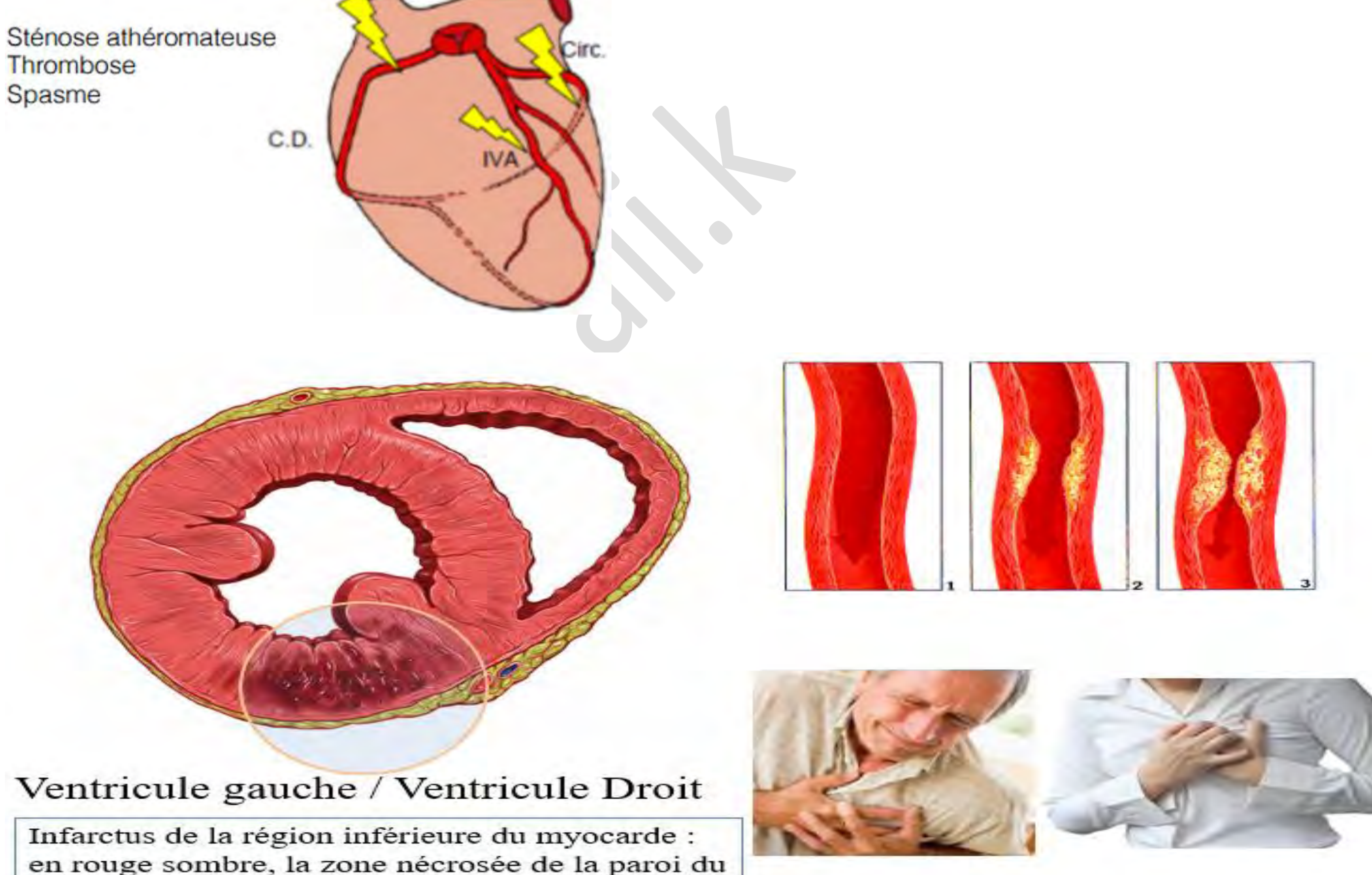
infarctus transmural occupant toute l'épaisseur de la paroi ou sous-endocardique limité aux couches les plus internes

-Principales **complications** locales :

la thrombose murale intracavitaire,

la rupture de pilier avec insuffisance valvulaire aiguë, la rupture pariétale avec hémopéricarde,

la péricardite, l'anévrisme ventriculaire



Infarctus de la région inférieure du myocarde : en rouge sombre, la zone nécrosée de la paroi du muscle cardiaque

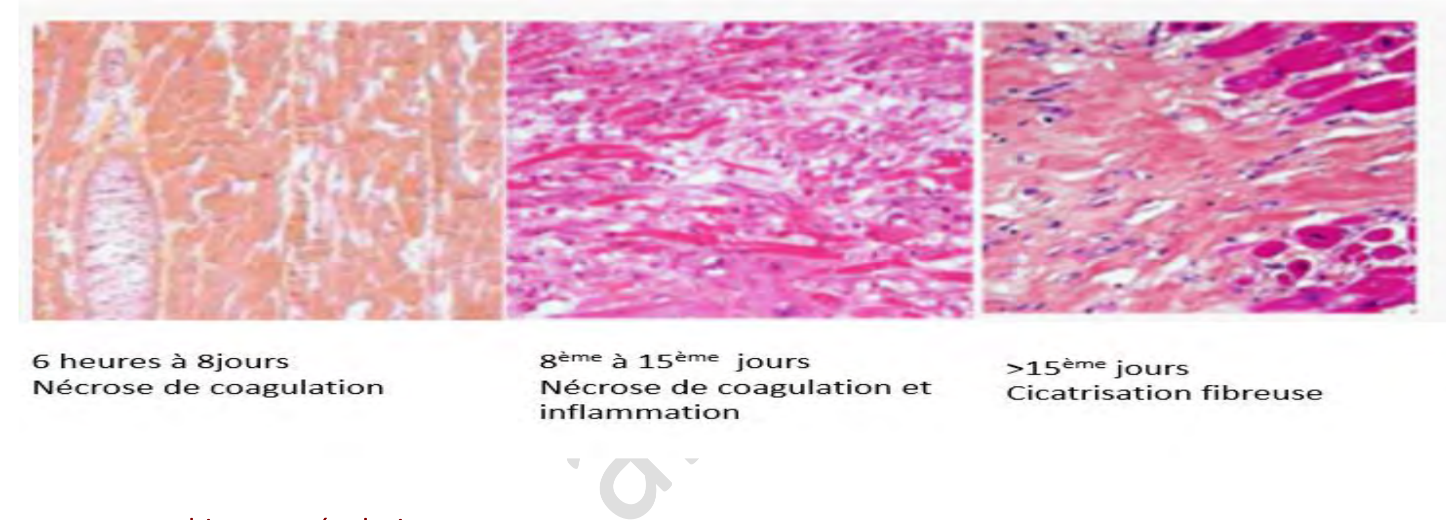
Aspects microscopiques

Avant 6 heures (stade précoce), il n'y a *pratiquement pas d'anomalie microscopique visible* avec les techniques de microscopie optique conventionnelle

De 6 à 48 heures, on observe ***une nécrose de coagulation***, conservant les contours cellulaires, *progressivement entourée et pénétrée par une réaction inflammatoire aiguë*, riche en polynucléaires

Pendant le reste de la **1ère semaine**, le territoire nécrosé subit une *détersion progressive, centripète*, par des macrophages, avec *remplacement du tissu nécrosé par* ***un bourgeon charnu***

Après **1 à 2 semaines**, débute la cicatrisation : ***organisation conjonctive***, ***fibrose***

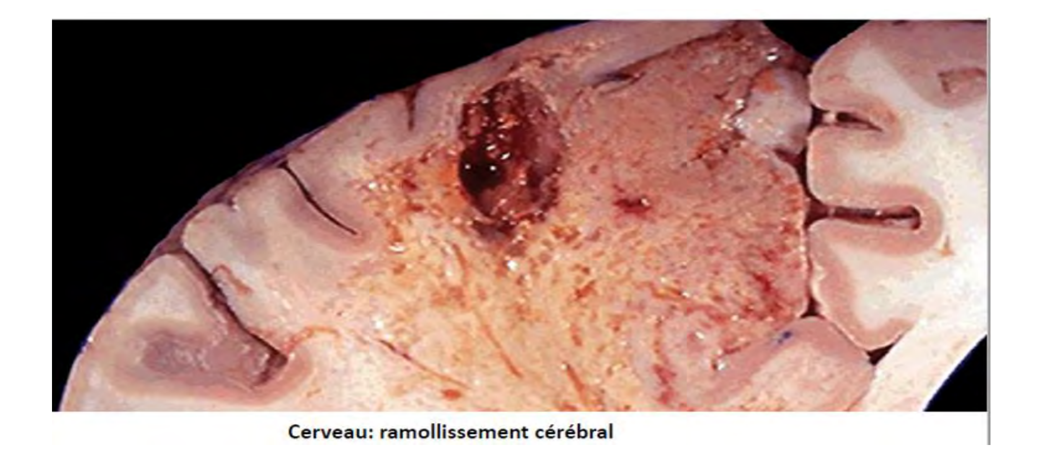


formes topographiques et évolutives

Ramollissement : désigne un ***infarctus blanc cérébral*** (qui prend très rapidement une consistance très molle)

Gangrène "sèche" : ***nécrose ischémique localisée d'une extrémité*** (orteil, membre, nez, oreille) consécutive à l'oblitération d'une artère terminale

Suppuration : par surinfection, ou lors d'un infarctus après ***migration d'embole septique***



Cerveau: ramollissement cérébral

2.Infarctus rouge

L'infarctus rouge est un territoire de nécrose ischémique par obstruction d'une artère terminale, **où apparaît secondairement** ***une inondation hémorragique***, en rapport avec **une double circulation** ou **avec une abondante circulation collatérale**

Ce type d'infarctus touche notamment :

les poumons (double vascularisation artérielle, pulmonaire et bronchique)

l'**intestin** (collatérales nombreuses)

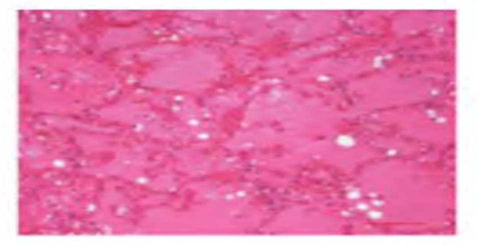
Dans le poumon : la cause essentielle est ***l'embolie*** (dans des artères pulmonaires périphériques)

Le territoire d'infarctus est initialement rouge sombre, mal limité, plus ferme que le tissu adjacent

Comme pour tout infarctus situé dans un organe plein, il est typiquement de ***forme pyramidale***, à base périphérique (versant pleural) Histologiquement, on observe ***une nécrose de coagulation*** laissant persister l'architecture alvéolaire pré-existante, mais avec infiltration hémorragique massive du tissu. L'évolution est semblable à celle d'un infarctus blanc, mais la cicatrice restera pigmentée, englobant des histiocytes chargés de pigment hémosidérinique

Infarctus pulmonaire

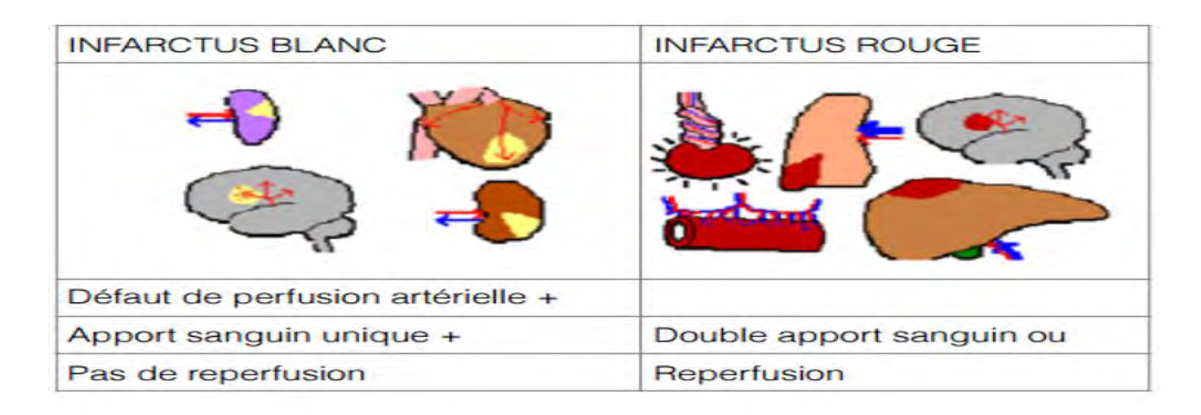




C'est un infarctus rouge
Cause principale : embolie de l'artère pulmonaire, fibrinocruorique, à partir d'une thrombose veineuse profonde (exemple : varices MI, phlébite)



Infarctus intestinal (mésentérique) Cause principale : athérome (sténose ou emboles de cholestérol) Infarctus rouge (réseau artériel anastomotique) Touche d'abord la muqueuse >> hémorragie, nécrose ischémique Gravité : perforation intestinale, péritonite



INFARCTUS BLANC	INFARCTUS ROUGE
Défaut de perfusion artérielle +	
Apport sanguin unique +	Double apport sanguin ou
Pas de reperfusion	Reperfusion

Infarcissement

L'infarcissement hémorragique est une nécrose viscérale hémorragique par obstruction d'une veine de drainage. C'est le degré maximum de l'anoxie due à ***une stase veineuse***. Il n'y a pas d'obstruction artérielle

Causes : ***Thrombose veineuse*** (intestin : thrombose de la veine mésentérique), ***compression veineuse*** (exemple : torsion du pédicule vasculaire au cours d'un volvulus)

Siège : Intestin grêle et mésentère, poumon, cerveau, testicule, ovaire…

Aspect : Nécrose hémorragique à limites un peu floues. Les caractères morphologiques sont souvent impossibles à distinguer de ceux ***d'un infarctus rouge***. L'évolution est identique

INFLAMMATION

- l'organisme dispose de mécanismes de défense contre toute agression environnementale ; il s'agit alors d'un processus pathologique décrit depuis l'antiquité sous le nom d'inflammation.

- De tous les processus pathologiques, il représente le motif de consultation le plus courant car le plus répandu.

- Il ne présente aucune spécificité causale si bien que chacun de nous, même bien portant, a certainement développé une réaction de défense contre les accidents les plus banals de la vie, tel qu'une égratignure, un coup de soleil, une entorse, un érythème infectieux du nourrisson, une angine…

- Les agents responsables de l'agression sont si nombreux et de nature si différentes que le processus de défense ne présente aucune particularité étiologique

But de l'inflammation

- ✓ Limiter le territoire de l'agression
- ✓ Eliminer l'agent pathogène
- ✓ Eliminer le tissu endommagé
- ✓ Rétablir la fonction des tissus concernés

L'inflammation est donc une réponse défensive à effet bénéfique et avantageux pour l'organisme.

Mais une réponse exagérée par rapport au type de l'agression ou l'échec d'une étape de son déroulement vont mener à des états pathologiques nécessitant une pharmacothérapie.

Agents étiologiques

Ces agents peuvent provenir:

a/ de l'extérieur (coup de soleil, infection…) et dans ce cas ils attaquent la peau ou les muqueuses qu'ils atteignent par contact direct ; ils peuvent traverser ces barrières organiques et aller se localiser dans les tissus.

b/ du tissu, comme dans le cas de *l'infarctus* où *la nécrose tissulaire secondaire à l'ischémie* provoque une réaction de défense

les causes de la réaction tissulaire aux agressions

CAUSES=TYPES D'AGRESSIO	EXEMPLES
Traumatique	Fracture osseuse, entorse, blessure.
Chimique	Brûlure caustique, venin de reptile
Physique	Coup de soleil, irradiation
Infectieuse	Virus, parasite, mycose, germe microbien
Immunologique	Auto-anticorps (excès d'anticorps)
Altérations tissulaires	Périphérie de nécrose ischémique

Eléments mis en jeu dans une réaction inflammatoire

- 1/ - Des vaisseaux (acheminer les éléments de défense biologique)
- 2/- Des cellules pour : (phagocyter,sécréter des anticorps protecteurs)
- 3/- Des médiateurs chimiques : (molécules qui vont coordonner et activer les mécanismes cellulaires et vasculaires).
- 4/- Les constituants de la matrice extra cellulaire:(faciliter la migration, la réparation et la cicatrisation)

Il faut savoir :

a/ Le système de défense peut avoir une prédominance d'un élément de défense par rapport à un autre

b/Tous ces éléments ne sont pas forcement et automatiquement déployés face à une agression

LE DIAGNOSTIC D'UNE MALADIE INFLAMMATOIRE PEUT S'ETABLIR PAR LES EXAMENS suivants:

- ✓ a/CLINIQUES Fièvre , rougeur, tuméfaction , lymphadénite …
- ✓ b/BIOLOGIQUES. (Accélération de la VS , hyperleucocytose- Microbiologie)
- ✓ c/HISTO-PATHOLOGIQUES (Modifications vasculaires, Infiltrat interstitiel)

- L'aspect histologique (au microscope) nous permet de déterminer *le mode d'évolution* (aigu ou chronique) et *de rechercher une étiologie*

- La réaction inflammatoire occupe l'espace conjonctif où elle se déroule.

L'INFLAMMATION AIGUE

- La réponse immédiate de l'organisme face à l'agression est dite' *inflammation aigue*, elle évolue en quelques minutes, quelques heures ou voire quelques jours.

Elle est caractérisée par:

- ✓ Une congestion active
- ✓ L'extravasation de liquide et de protéines du plasma (œdème).
- ✓ L'intervention des polynucléaires neutrophiles

Elle doit aboutir à :

- Une détersion du foyer par *destruction* de l'agent pathogène et par *résorption* des déchets.
- La restauration totale (Add integrum) *des tissus lésés*.
- Départ des cellules de l'inflammation.

En cas d'échec d'une ou de plusieurs des étapes de l'inflammation aigue (*trouble du déroulement* ou *de l'activité médiatrice*), le processus inflammatoire:1/ **persiste**, 2/**engage d'autres participants** et3/ aboutit à ce qu'on appel '***inflammation chronique'***.

Le stade aigu de certaines inflammations chroniques n'est pas toujours patent, il peut être insidieux.

ROLES DE CHACUN DES PARTICIPANTS A L'INF. AIGUE

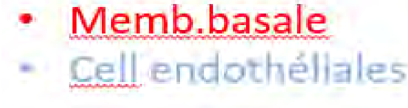
- Les activités des vaisseaux, des cellules, des médiateurs chimiques et celles des éléments matriciels sont en réalité très intriquées.
- Mais pour la facilité de l'étude nous allons, dans ce chapitre, procéder de façon analytique à l'étude des différentes réactions du processus inflammatoire, en précisant le rôle de chacun des acteurs.

L'activité vasculaire dans l'inflammation

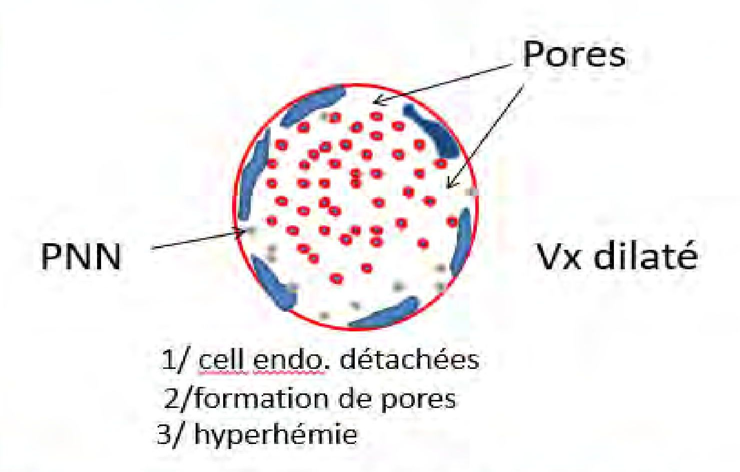
Dans l'inflammation aigue la participation vasculaire concerne :

- ✓ Une augmentation du calibre vasculaire.
- ✓ Un ralentissement du flux sanguin qui va permettre une margination les leucocytes c'est-à-dire leur rapprochement de la paroi endothéliale.
- ✓ Une augmentation de la perméabilité des vaisseaux qui permet le passage des cellules, et de l'eodème dans l'espace intercellulaire

Congestion active et dilatation capillaire







1/ et2/ entrainent un **ralentissement** du flux sanguin + margination des leucocytes.

PNN= polynucléaire neutrophyle

L'œdème inflammatoire se compose d'un fluide riche en protéines appelé ***exsudat***.

Il infiltre l'espace extravasculaire et extra- cellulaire de la zone agressée.

Il provient des vaisseaux sanguins, et dans les meilleures conditions, il sera réabsorbé ,par les vaisseaux lymphatiques en fin de processus, sinon il se transformera en fibrine.

L'œdème peut se présenter sous différents aspects anatomiques, soit :

- L'exsudat séreux ou effusion correspond à un excès de fluide dans une cavité de l'organisme (péritoine, plèvre) ; il est caractérisé par l'absence de réaction cellulaire.
- L'exsudat séré-sanguin
- L'exsudat fibrineux se constitue par activation du système de coagulation et se voit par exemple dans l'angine fibrineuse, la pleurite fibrineuse ou la péricardite fibrineuse.
- L'exsudat purulent est une effusion riche en polynucléaires neutrophiles et en germes microbiens dits *germes pyogènes.* **Le pus** est le produit **d'une nécrose de liquéfaction** riche en polynucléaires neutrophiles et s'associe aux infections suppuratives.

La diapédèse ou transmigration

C'est la traversée active de la paroi vasculaire par les éléments cellulaires sanguins vers l'espace conjonctif.

- Le passage des globules blancs est la **leucodiapédèse**, c'est la plus importante et concerne surtout le polynucléaire neutrophile,
- la traversée par les hématies est **l'érythro-diapédèse**.

En fait toutes les cellules circulant dans les vaisseaux sont destinées à franchir la barrière endothéliale pour gagner les espaces tissulaires.

Cellules de l'inflammation aigue

Des cellules de fonctions différentes participent à la phase aigue de l'inflammation. C'est essentiellement les cell endothéliales polynucléaires.

A/ les cell endothéliales

Elles sont activées par :

- Médiateurs chimiques de l'inflammation
- Endotoxines (substances contenues dans les tissus endommagés).
- Cytokines

Au cours de l'inflammation aigue l'endothélium modifie:

- Les quantités des facteurs sécrétés
- Sa forme
- Ses propriétés de surface.

Les récepteurs endothéliaux se lient aux ligands des polynucléaires neutrophiles et inversement. Cette complémentarité moléculaire est sous contrôle de médiateurs chimiques (cytokines et autres) capables de moduler l'expression de surface et l'avidité des molécules d'adhésion

Deux voies essentielles permettent **la transmigration des polynucléaires neutrophiles** :

- **Passage par des pores** laissés entre **deux cellules endothéliales rétractées** et **détachées de leurs ponts d'unions**
- **Passage à travers une 'fenêtre' creusée dans le cytoplasme endothélial**

B/ les PNN

Les molécules, les plus importantes, produites par les neutrophiles sont :

i. les enzymes lysosomiales des granules,
ii. les radicaux libres (bactéricides)
iii. l'acide arachidonique.

Cette cellule est un acteur important de la phase aigue de l'inflammation.

La participation de ces cellules est proportionnelle à l'intensité des dommages causés : Si les altérations tissulaires sont légères les neutrophiles déjà présents dans la circulation suffisent, dans le cas contraire la moelle osseuse accroît la livraison de neutrophiles dans le sang et la numération de la formule sanguine révèle une hyperleucocytose.

Le polynucléaire activé :

1) Se range en périphérie du flux sanguin c'est la margination, cela lui permet de
2) Rejoindre la cellule endothéliale et de s'y attacher c'est l'adhérence ou l'adhésion, et ensuite
3) Traverse de la paroi vasculaire : c'est la transmigration ou diapédèse.
4) Se déplace dans l'espace interstitiel le long d'un gradient de concentration provenant du corps à phagocyter qui émet un stimulus chimiotactique.

Le recrutement des leucocytes dans **les veinules post-capillaires** provoque **une traversée sans retour de la paroi vasculaire pour atteindre le milieu conjonctif**. Au cours de cette transmigration il émet des **pseudopodes** à travers **la membrane basale sous-endothéliale**.

Toutes ces étapes sont réalisées par activation de molécules d'adhésion membranaires situées à la surface des cellules endothéliales et des cellules leucocytaires.

Ces molécules appartiennent à quatre familles différentes et chaque membre d'une famille a des caractéristiques fonctionnelles en rapport avec, l'adhésion ou la transmigration

Familles moléculaires du recrutement leucocytaire

i. Les sélectines
ii. Les Intégrines
iii. Les Immunoglobulines
iv. Les Glycoprotéines

Le chimiotactisme, chimiotaxie ou chimio-attraction des leucocytes

Le polynucléaire sorti du vaisseau doit rejoindre la zone contenant l'agent à détruire.

Le chimiotactisme est le phénomène chimique qui assure le déplacement unidirectionnel des leucocytes dans l'espace conjonctif.

Les cellules émettent des pseudopodes pour se déplacer et se dirigent suivant un gradient de concentration.

La concentration concerne facteurs chimiotactiques ou chimio-attractants qui sont:

- ✓ les médiateurs chimiques
- ✓ le produit nocif libéré par les bactéries.

Ces facteurs se lient aux récepteurs de surface du polynucléaire ce qui induit une hausse de la concentration du calcium cytosolique. Ces nouvelles valeurs calciques catalysent l'organisation du cytosquelette qui va permettre les déformations de la cellule, l'émission de pseudopodes et sa mobilité.

La phagocytose

L'activation des leucocytes a pour buts de : 1/détruire les micro-organismes et 2/d'éliminer les tissus endommagés et particules insolubles qu'ils fragmentent.

Ces rôles destructeurs et éliminatoires sont assurés par le phénomène de phagocytose.

La phagocytose s'effectue selon quatre séquences consécutives (étapes) liées les unes aux autres :

i. Reconnaissance et fixation de la particule à détruire
ii. Signalisation
iii. Enrobement ou incorporation
iv. Digestion et dégradation du matériel ingéré

-L'identification de la particule à phagocyter se fait par la reconnaissance des sites antigéniques de surface qui constituent une enveloppe faite de composés plasmatiques dits 'opsonines'

Les opsonines sont essentiellement représentées par **les Immunoglobulines** et une fraction du **complément**.

L'opsonisation concerne donc les agents biologiques qui sont dotés de ligands (opsonines) capables de se lier aux sites spécifiques du phagocyte.

A savoir

1/ Les germes résistants (BK)se protègent par une enveloppe polysaccharidique, des protéines particulières ou des protéoglycanes, empêchant la fixation du complément et des immunoglobulines et échappant ainsi à l'opsonisation et à la phagocytose.

2/La phagocytose non opsonique est possible car il existe des récepteurs spécifiques sur les polynucléaires aptes à se lier aux lipo-polysaccharides sans intervention des immunoglobulines ni celle de la fraction du complément

A l'intérieur du phagosome le corps étranger (bactérie, débris nécrotique) sera chimiquement détruit:

a/soit par les enzymes granulaires

b/soit par les métabolites de l'oxygène suivant la voie oxydative

Troubles de la fonction du PNN

Une production excessive de molécules actives du polynucléaire neutrophile dans l'inflammation aigüe provoque des effets indésirables : comme dans le syndrome de détresse respiratoire aigüe, l'asthme, le choc septique

Les anomalies de l'activité leucocytaire

La fonction du polynucléaire débute à l'adhésion et se poursuit jusqu'à la destruction de l'agresseur. Une anomalie congénitale ou acquise peut survenir à n'importe quelle étape de l'activité leucocytaire. Actuellement ces anomalies sont le plus souvent induites par la chimiothérapie anticancéreuse.

Certains troubles de l'activité leucocytaires sont rencontrés dans des situations pathologiques diverses et fréquentes. par exemple :

- Trouble de l'Adhésion dans **l'hémodialyse**
- Trouble du Chimiotactisme dans **l'Immunodépression** et **le cancer**
- Trouble de la Phagocytose dans **la malnutrition**

MEDIATEURS CHIMIQUES

Les médiateurs chimiques sont des molécules qui gèrent les activités cellulaires et tissulaires physiologiques et agissent dans différentes pathologies.

Ils interviennent dans l'activation et la régulation des différentes étapes de l'inflammation.

Leurs effets peuvent tout aussi bien être bénéfiques que néfastes

- Ils sont d'origine plasmatique, cellulaire et matricielle.

- Ils peuvent avoir des effets antagonistes selon le type de cellule.

- Ils peuvent avoir des cibles multiples.

- Ils peuvent provoquer des effets graves. exemples de l'œdème de Quick et du syndrome de la réponse inflammatoire systémique directement liés à un trouble par excès de l'activité des molécules médiatrices. Heureusement que ces situations sont peu fréquentes. L'œdème de Quick correspond à une réaction exsudative exagérée et démesurée par rapport à l'agression par un allergène avec un abondant œdème laryngé qui provoque un rétrécissement de la voie respiratoire haute conduisant à une asphyxie.

Le syndrome de la réponse inflammatoire systémique (SIRS) répond à **une activation généralisée de l'endothélium** par les cytokines (TNFα et IL1) avec **vasodilatation et agrégation plaquettaire**.

- Leur équilibre fonctionnel est intimement régulé par le contrôle mutuel de leur taux.
- Ils ont une durée de vie très courte

En fin d'activité, les médiateurs chimiques sont éliminés par l'une des modalités suivantes :

- ✓ Epuisement (métabolites de l'acide arachidonique)
- ✓ Dissolution par les enzymes
- ✓ Inhibition et inactivation par un antagoniste.

L’ inflammation aigue est bien une’ forme’ d’inflammation et non pas une phase ni un stade du processus inflammatoire.

Ses éventualités évolutives sont:

i. la résolution,
ii. la réparation cicatricielle
iii. la complication par une forme chronique de l’inflammation



❖ REPARATION CICATRISATION

La résolution avec restitution anatomique et fonctionnelle sans cicatrice est la solution idéale.

Elle implique un arrêt de toutes les séquences du processus soit :

1. La suppression des stimuli
2. L'arrêt de l'activité des médiateurs chimiques et des signaux qu'ils provoquent
3. Le rétablissement du flux sanguin
4. La détersion des tissus endommagés
5. L'inactivation des cellules inflammatoires
6. La restauration de l'espace intercellulaire par :
7. La régénération des cellules parenchymateuses : Elle est aisée pour les cellules épithéliales dont le cycle de reproduction est plus ou moins rapide (cellules labile et cellules stables), mais pour les cellules permanentes ce renouvellement cellulaire est difficile ou nul.

➢ La réparation avec cicatrice collagène

Elle est assurée par l'installation d'un tissu inflammatoire néoformé et éphémère. C'est **le tissu de granulation inflammatoire** ainsi appelé par analogie à l'aspect microscopique granulaire que lui confère la colonie cellulaire.

Les cellules immigrantes vont constituer une population au niveau de la zone lésée dans cette zone les capillaires pénètrent par prolifération de leur endothélium et glissement des membranes basales.

➢ Les constituants du tissu de granulation inflammatoire sont :

- ✓ Un réseau vasculaire
- ✓ Des macrophages
- ✓ Cellules de l'espace conjonctif
- ✓ Collagène (plus ou moins)

➢ ***Au début*** de son installation ce tissu est **riche en vaisseaux**

Par la suite :

- ✓ Le tissu devient plus **riche en cellules de soutien**
- ✓ s'appauvrit en **vaisseaux**.
- ✓ **Les fibroblastes** sécrètent **du collagène** pour donner une résistance au tissu
- ✓ **les myo-fibroblastes** visent à réduire **la zone endommagée** par leurs contractions.
- ➢ ***Finalement*** les composants du tissu de granulation disparaissent laissant en place le réseau collagène ou cicatrice fibreuse qui résiste aux tensions mécaniques.
- ✓ La cicatrice occupe l'espace du tissu détruit,
- ✓ c'est une lésion irréversible car la dégradation du collagène se fait trop lentement.
- ➢ ***Avec le temps***, la cicatrice peut s'atrophier.

Les conditions de la cicatrisation passent par de nombreux mécanismes moléculaires

➢ Conditions requises pour la réparation/cicatrisation

La réparation se fait donc suite à:

I. Migration des cellules conjonctives par chimiotaxie
II. Remodelage du tissu par installation du tissu de granulation (Angiogénèse et Multiplication cellulaire et par-Métamorphose du fibrocyte en fibroblaste et myofibroblaste. Participation **des vaisseaux** et **des enzymes** de ***dégradation des protéines matricielles***(**MMP**= (Matrix Metalo Proteinase)
III. Régénération (Cellules labiles et stables) par Multiplication e[redacted] différenciation cellulaire
IV. Sécrétion du collagène III qui sera dégradé et remplacé par le collagène I c'est la fibrogénèse

➢ Les facteurs de croissance et autres molécules ont différents rôles complémentaires

ils interviennent dans :

- la multiplication
- la différenciation cellulaire,
- dans l'angiogénèse
- la sécrétion de collagène cicatriciel

➢ Persistance de la réaction inflammatoire aigue et passage à l'inflammation chronique I

Ces situations apparaissent sous l'une des deux conditions:

1. *L'agression continue*
2. *Une défaillance d'un mécanisme de régulation du processus. (phagocytose, chimiotaxie,…)*

➢ Persistance de la réaction inflammatoire aigue et passage à l'inflammation chronique II

- La cicatrice fibreuse témoin de la fin du processus et de la guérison ne peut s'établir,
- L'inflammation usera de nouveaux moyens de défense ; c'est le passage à la chronicité, avec établissement d'une lésion qui va durer plusieurs mois, voire des années. L'ulcère bulbaire, le botryomycome et l'abcès en sont des exemples.
- Dans ces conditions la lésion associe alors les deux formes de l'inflammation, l'aigue et la chronique.
- ✓ Les traitements par anti inflammatoires trouvent leur intérêt dans la capacité à bloquer les récepteurs aux MC et d'empêcher la synthèse du collagène

Les MC dérivent essentiellement des :

1. Métabolisme des phospholipides: Prostaglandine, Thromboxan ,Leucotriènes, Lipoxines, PAF(plaquettes activating factor)
   ✓ Les prostaglandines sont justement reconnues responsables de la formation de l'œdème donc de la douleur, donc tout traitement palliatif vise à empêcher leur élaboration
2. Granules cytoplasmiques : Histamine, Sérotonine, Hydrolases lysosomiales.
3. Oxyde nitrique (vaso-régulation) :sécrété par l'endothélium détend le muscle lisse vasculaire.
4. Les ROS (métabolites réactifs de l'oxygène) ,
5. les protéines d'agression ,
6. Neurokinines
7. les protéines matri-cellulaires

Toutes ces substances et molécules représentent des classes de médiateurs chimiques intervenant dans le processus inflammatoire.

Formes de l'inflammation aigue

Introduction

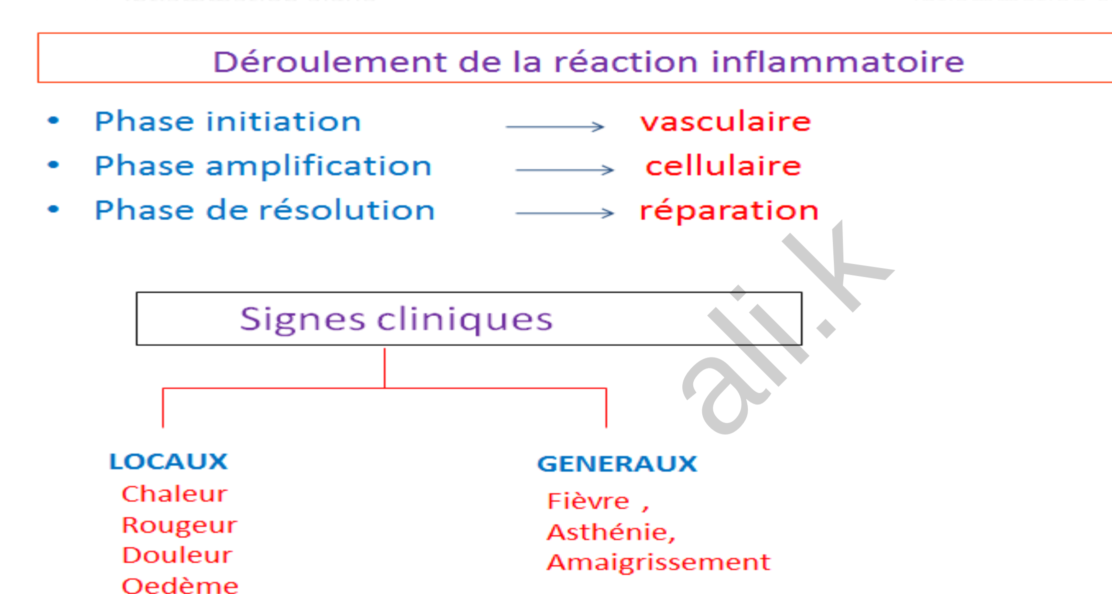
- **Le processus inflammatoire** se déroule **en 03 phases :**

vasculo-exsudative, cellulaire et de réparation qui aboutit à la cicatrisation.

- **La réaction inflammatoire** présente **des variations** qui sont liées **aux facteurs** suivants:
  - ✓ L'agent déclenchant de la réaction inflammatoire
  - ✓ L'organe où elle se déroule
  - ✓ Le terrain et particulièrement le statut immunitaire de l'hôte.
  - ✓ La prédominance des constituants de l'inflammation

Deux grandes formes anatomo-cliniques :

- ➢ Inflammation aigue
- ➢ Inflammation chronique



Notions d'inflammation aiguë et d'inflammation chronique

Inflammation aigue	Inflammation chronique
Installation souven [redacted] bruta ✓ Durée courte (quelque jours ou semaines) ✓ Signes cliniques *Réactions vasculo-exudative* [redacted] ✓ Guérison spontanée ou avec traitement mais peuvent laisser des séquelles si la destruction cellulaire est importante.	✓ Inflammation de duré [redacted] prolongé [redacted], due [redacted] la persistance du ou des facteurs d'agression ✓ Peut suivre l'inflammation aigue où débute de façon insidieuse ou sous forme d'une réponse de faible intensité, souvent asymptomatique ✓ Prédominance de la phase cellulaire et la fibrose propre de la réparation avec parfois des aspects dits spécifiques ✓ Association à une réponse immunitaire tissulaire ✓ présence d [redacted] lymphocytes

Les formes de l' inflammation aigue

1. Inflammation congestive
2. Inflammation hémorragique
3. Inflammation œdémateuse ou séreuse
4. Inflammation fibrineuse ou séro-fibrineuse
5. Inflammation purulente
6. Inflammation thrombosante
7. Inflammation gangréneuse et nécrosante

i. Inflammation congestive

❖ **Clinique:**

✓ rougeur ✓ chaleur ✓ sensation de brûlure

❖ **MO :**

✓ les petits vaisseaux sont dilatés et remplis de sang

✓ les cellules endothéliales sont turgescentes et la matrice extracellulaire parait distendue et pâle.

❖ **Exemples:**

✓ Coup de soleil avec formation de vésicules par accumulation d'oedème sous épidermique.

✓ Réaction allergique au niveau de la muqueuse nasale ou larynx (HS type I, anaphylaxie)

✓ OAP au cours d'une infection virale.

✓ Exanthème des maladies éruptives qui s'efface a la vitro-pression (rougeole, scarlatine).

❖ **Evolution:** En fonction de l'organe atteint , habituellement résolutive sans séquelles.

ii. Inflammation hémorragique

✓ Extravasation de globules rouges (érythrodiapédèse) par augmentation exagérée de la perméabilité capillaire et altération des cellules endothéliales ou bien ulcérations d'une muqueuse et de ses vaisseaux.

❖ **Exemples:**

✓ purpura des maladies infectieuses

✓ purpura rhumatoïde, vascularites

✓ œdème pulmonaire hémorragique de la grippe

iii. Inflammation œdémateuses ou séreuse

✓ la congestion vasculaire est suivie d'un exsudat plasmatique pauvre en fibrine qui va réaliser un œdème local dont l'intensité et la gravité varient en fonction de la cause ,du terrain et du siège.

❖ **Le liquide d'exsudation selon le lieu d'agression** provient :

✓ sérum sanguin

✓ sécrétions de cellules mésothéliales des séreuses.

❖ **Exemples:**

✓ certaines réactions allergiques: urticaire, œdème de Quincke.

✓ laryngite aigue (œdème laryngé)

✓ œdème cérébral accompagnant une méningite.

✓ dans une cavité naturelle: articulation; cavité pleurale, ascite…

❖ **Évolution:** la résolution complète, parfois grave voire mortelle.

iv. Inflammation fibrineuse

- ✓ Elle se produit à la suite de lésions marquées, entraînant une perméabilité vasculaire accrue qui permet au fibrinogène de passer la barrière endothéliale.
- ✓ L'exsudat riche en fibrinogène , coagule dans le foyer inflammatoire ou à sa périphérie, à la surface d'une ulcération ou d'une séreuse
- ❖ **Macroscopie :** dépôt de filaments blanchâtres très fins ou épais « fausses membranes »: blanches ou blanc grisâtres, adhérentes, saignant quand on les arrache.
- ❖ **Histologie :** masse de fibrine coagulée, contenant ou non des PNN, reposant sur un tissu de granulation.
- ❖ **Exemples:**
- ✓ angine à fausses membranes de la diphtérie
- ✓ alvéolite fibrineuse de la pneumonie à pneumocoques
- ✓ Péricardite aiguë fibrineuse
- ❖ **Évolution:**
- ➢ Lyse complète de la fibrine par les enzymes des PN et guérison sans séquelles.
- ➢ Détersion incomplète de la fibrine -> organisation -> constitution d'un tissu fibreux à la place de la fibrine qui conduit à des adhérences fibreuses locales des séreuses « brides » ou d'une adhérence diffuse des feuillets séreux «symphyse»
- ❖ Inflammation fibrino-leucocytaire: c'est une variante de la précédente, associant à l'exsudation riche en fibrine, une diapédèse leucocytaire +/- importante.

v. Inflammation purulente ou suppurée

- ✓ la leucodiapédèse constitue le phénomène essentiel
- ✓ Souvent secondaire à une inflammation à germes pyogènes
- ❖ formation de pus: l'aspect macroscopique (couleur…) du pus , son odeur et sa consistance peuvent orienter vers un germe particulier.
- **Exemples :**
- ♣ pus jaunâtre épais =>staphylocoque
- ♣ pus verdâtre =>pneumocoque
- ♣ aspect grumeleux =>streptocoque
- ✓ Peut être aseptique après arrivée massive de PN dans le site inflammatoire et libération massive de leurs enzymes.
- **Mo:** le foyer inflammatoire est composé de:
- ✓ fibrine+PN normaux + PN altérés
- ✓ Macrophages: ayant parfois phagocyté des PNA, de germes pathologiques ou corps étrangers
- ➢ Variétés de l' inflammation purulente:
- ✓ Abcès
- ✓ Phlegmon
- ✓ Empyème
- ✓ Pustule

I. Abcès

- ❖ **Définition:** suppuration localisée, collectée dans une poche néoformée par refoulement des tissus .

- **Stades évolutifs:**
- Phase d'inflammation diffuse dite phlegmoneuse
- Phase de limitation durant laquelle se creuse la cavité où le pus se rassemble.
- La cavité se forme par nécrose tissulaire de liquéfaction due aux enzymes protéolytiques des PN: élastases et collagénases.
- La collection s'annonce par:
  - **Une élévation thermique**
  - **Une douleur lancinante et une insomnie**
- Phase de détersion et guérison avec comblement de la perte de substance laissant une cicatrice.
- **Macroscopie:**
- Caractère fluctuant de la collection
- A l'ouverture : poche contenant du pus, délimitée par une paroi jaunâtre = la membrane pyogène.
- **Microscopie:**
- Cavité centrale: pus fait de PN normaux, PNA, de germes et de débris tissulaires.
- Membrane pyogène: tissu de granulation (capillaires, PN, macrophage, histiocytes, lymphoplasmocytes, fibroblastes)
- **les phénomènes d'exsudation et de diapédèse prédominent vers la cavité et sont entretenus du fait de la non détersion.**
- **Les fibroblastes prédominent vers la périphérie**
- Coque fibreuse: sépare l'abcès du tissu sain, elle est faite de fibroblastes et de collagène réalisant une fibrose d'encerclement.
- **Evolution:**
- **Favorable:** après détersion spontanée complète ou chirurgicale, c'est l'organisation cicatricielle normale avec fibrose.
- **Défavorable**: en absence de la détersion et passage à la chronicité:
  - Fistulisation (fistule de nécessité) donnant une détersion insuffisante retardant la cicatrisation.
  - Enkystement de la nécrose par une fibrose excessive (détersion défectueuse ou retardée). La nécrose enkystée peut se calcifier.

II. Phlegmon

- Suppuration diffuse, non circonscrite, intéressant surtout le tissu conjonctif
- le long des gaines tendineuses ou dans le tissu conjonctif entre les aponévroses et entre les faisceaux musculaires des membres
- Infection par des bactéries secrétant en grande quantité des enzymes dégradant le tissu conjonctif, l'inflammation s'étend sans se collecter. Le pus est liquide, séro-hématique, infiltre et indure les tissus de manière extensive.
- Évolue fréquemment vers la chronicité avec formation d'une fibrose.

III. Empyème

suppuration collectée dans une cavité préexistante. ex: plèvre,articulation, péritoine,vésiculebiliaire,trompe…

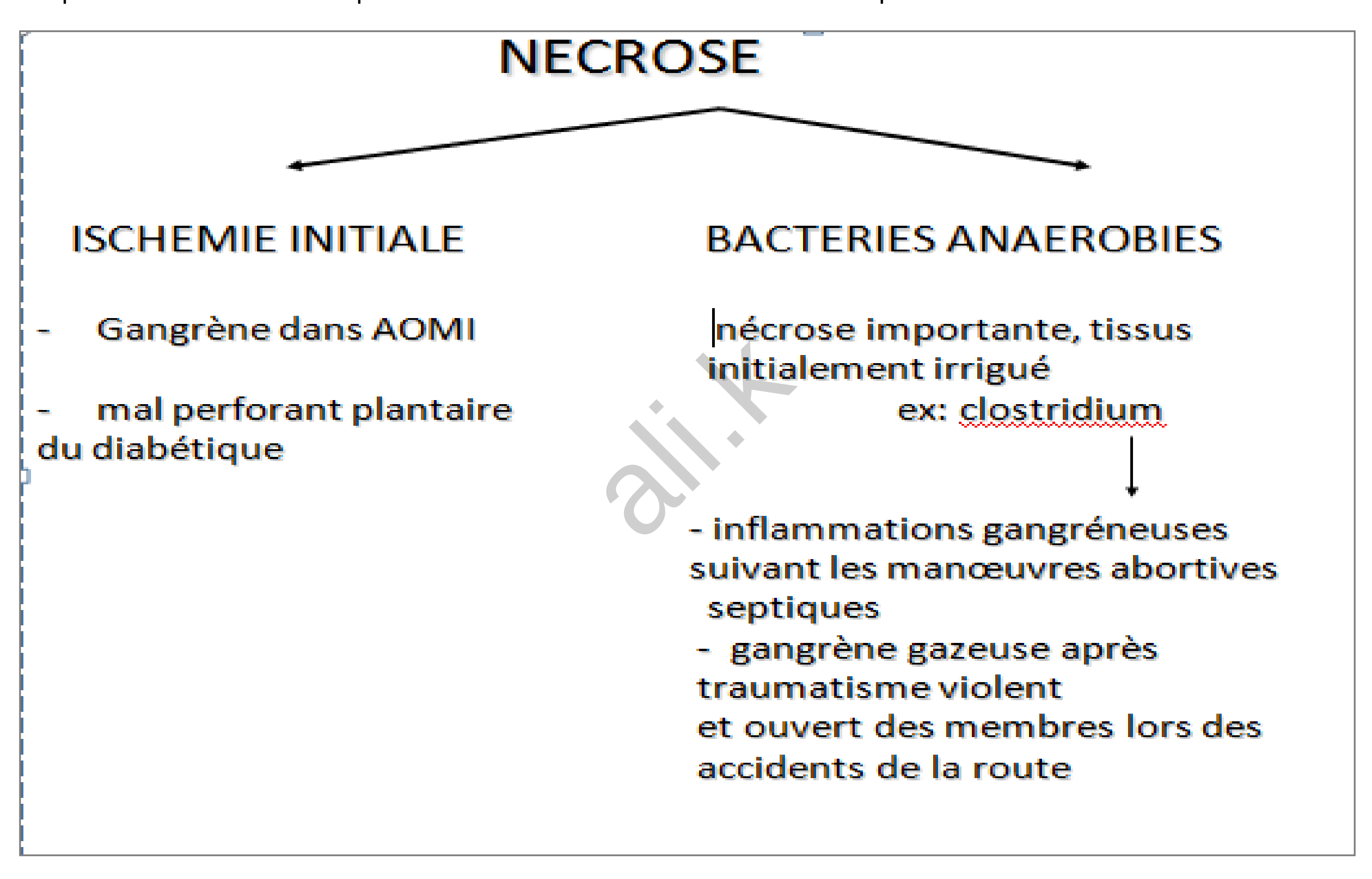
IV. Pustule : Accumulation du pus dans l'épaisseur de l'épiderme et sous l'épiderme décollé.

vi. Inflammation thrombosante

- **Définition:** des caillots sanguins oblitérant les petites veines et artères possible à tout foyer inflammatoire et tout particulièrement quand il existe une lésion directe des parois vasculaires ou de l'endocarde.
- **Exemples:**
- ✓ Vascularite systémique
- ✓ Atteinte vasculaire des rejets aigus de greffes rénales
- ✓ Endocardite infectieuse: les valves cardiaques sont ulcérées et recouvertes de thrombus friable et septique (appelés végétations)

vii. Inflammation gangréneuse et nécrosante:

Les phénomènes de nécrose prédominent dans 2 circonstances schématiques:



L'INFLAMMATION Chronique

La forme chronique de l'inflammation peut apparaitre dans deux circonstances et représente alors :

a. soit une réponse secondaire à une forme aigue persistante entretenue par **une agression continue,**
b. soit une réponse primaire.

Elle perdure tant que le facteur déclenchant demeure.

Elle traduit une résistance à l'agent agresseur qui s'effectue au prix d'une perte de l'intégrité tissulaire avec une guérison, toujours, de type cicatriciel.

Agents déclenchant l'inflammation chronique

- ✓ Agents infectieux (bactérie, virus, parasites, champignons)
- ✓ Séquelles de l'inflammation aigue
- ✓ Antigènes dans maladies autoimmunes: thyroïdites ; arthros[redacted]
- ✓ Corps étrangers endogènes (kératine, pigment, autres) ou exogènes (talc, sable, écharde…)

Les constituants histologiques de l'inflammation chronique

- ✓ Un infiltrat cellulaire lympho-histiocytaire
- ✓ De la nécrose par destruction parenchymateuse
- ✓ Des composants de l'inflammation aigue
- ✓ Des éléments de la réparation (vaisseaux et fibroblastes)
- ✓ De la fibrose collagène

Ces éléments sont retrouvés à des pourcentages variables et avec des organisations structurelles tout aussi variables.

- ❖ Les cellules de l'inflammation chronique sont soit sériques soit tissulaires.
- ❖ Elles ont des formes et des fonctions différentes,
- ❖ Leurs propriétés d'intervention sont alors en rapport avec le type d'agression.

Les conditions nécessaires à l'inflammation chronique

Ces conditions sont la présence :

- ➢ D'un agent causale initiateur, qui peut être **sérique** comme les antigènes des maladies auto-immunes qui agressent des tissus cibles, ou **local** comme tout agent stérile **déposé** (cholestérol) ou **introduit dans une partie de l'organisme** (talc,pigment).Cet agent stérile est nommé '**corps étranger'**
- ➢ De médiateurs chimiques pour orchestrer toutes les étapes de ce processus
- ➢ De cellules activées
- ➢ D'une néovascularisation capillaire éphémère
- ➢ D'un remodelage de l'espace intercellulaire avec installation d'une fibrose.

LES CELLULES DE L'INFLAMMATION CHRONIQUE

Tissulaires	Sériques
Macrophages	Plasmocytes
➢ Cellules endothéliales des néovaisseaux	➢ Lymphocytes
➢ Histiocytes macrophagiques	➢ Polynucléaires basophiles
➢ Fibroblastes et myo-fibroblastes	➢ Polynucléaires éosinophiles
	➢ Monocyte

- Les cellules tissulaires se multiplient.
- Les cellules sériques :(Le monocytes) parviennent au site endommagé par adhérence à l'endothélium, transmigration et chimiotactisme.

a. Le macrophage provient du monocyte .

Le macrophage est activé par des médiateurs chimiques dont:

a. les cytokines lymphocytaires (interféron γ de la cellule TH soit CD 34)
b. des toxines bactériennes
c. des protéines matricielles (fibronectine).

C'est la cellule la plus importante de l'inflammation chronique car c'est un médiateur immunologique qui régule la réponse lymphocytaire aux antigènes.

- Il sécrète:

a. les facteurs de croissance fibroblastique et vasculaire : PDGF ;TGFβ ;FGF.
b. des ROS (du monoxyde d'azote)
c. des facteurs chimotactiques .

- Il synthétise :

a. des enzymes phagocytaires
b. des enzymes de destruction tissulaire, ainsi, par exemple, les protéases et les élastases sécrétées par les histiocytes des septas interalvéolaires détruisent les parois et génèrent l'emphysème.

- Il modifie sa configuration lorsqu'il exerce une importante fonction de synthèse protéique, il devient alors *cellule épithéloïde* (par ressemblance aux cellules épithéliales) avec un abondant cytoplasme et un noyau allongé. La fusion des cellules épithéloïdes conduit à la formation de grosses cellules dotées d'un nombre important de noyaux et constituant *la cellule géante multinucléée.*
- Le macrophage cesse de migrer tant que sa mission phagocytaire n'est pas accomplie. Il devient immobile dans le site.
- Les macrophages ont une durée de vie plus longue que celle du neutrophile, de plus, ils ne sont pas toujours détruits par l'agresseur étranger qui reste séquestré indéfiniment dans le cytoplasme histiocytaire pour les empêcher de poursuivre la stimulation. Les pigments du tatouage et le cholestérol du xanthélasma (dépôts de cholestérol dermiques) en sont des exemples. Dans cette situation il n'y a pas de réaction inflammatoire notable associée.
- Il sécrète des activateurs du plasminogène et des facteurs de la coagulation.

b. Le plasmocyte dérive du B lymphocyte

-Il est particulièrement riche en anticorps dirigés contre les antigènes locaux.

c. Les lymphocytes T et B assurent la réponse immunitaire

- Ils produisent des cytokines qui agissent dans l'infection virale et bactérienne.

- Le T sécrète les lymphokines (interféron par exemple) responsables du recrutement et de l'activation des macrophages.

En faite le lymphocyte et le macrophage s'activent mutuellement pour sécréter des médiateurs chimiques .

d. Le fibroblaste très dispersé dans l'organisme provient de la cellule mésodermique.

a) Il possède des récepteurs de surface qui lui permettent d'interagir avec d'autres cellules (lymphocyte).
b) Il sécrète des médiateurs chimiques
c) Il peut se métamorphoser en myofibroblaste

e. 5L e polynucléaire éosinophile agit dans les inflammations chroniques parasitaires et allergiques

f. 6Les cellules dendritiques sont des présentatrices d'antigènes

L'infiltrat inflammatoire de l'inflammation chronique occupe les parties lésées dans un tissu. Il peut être nodulaire ou diffus et la numération de sa formule cellulaire est variable. Le regroupement de ses cellules constitue le granulome.

La constitution du granulome témoigne de:

- l'incapacité des neutrophiles à neutraliser l'agresseur
- l'engagement de cellules immuno-compétentes.

L'INFLAMMATION GRANULOMATEUSE

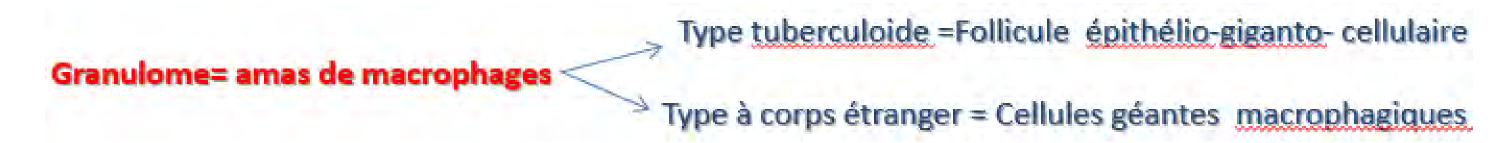
L'inflammation granulomateuse est une inflammation chronique définie par *son aspect histologique*: C'est un infiltrat cellulaire constitué de macrophages surtout, et de lymphocytes. D'autres cellules, plasmocytes et polynucléaires par exemple, peuvent s'y associer.

Les macrophages, cellules essentielles du granulome vont :

1. Organiser leur répartition dans l'infiltrat inflammatoire qui sera ***nodulaire*** ou ***diffus***
2. Adopter une configuration en relation avec la cause stimulante, elle devient alors de type ***épithéloïde*** ou ***géante multi-nucléée***.

Dans certaines infections chroniques, dont nous citons la tuberculose, la syphilis tertiaire, la maladie des griffes de chat, la sarcoïdose et certaines viroses et mycoses, le granulome est constitué par de petits amas microscopiques de cellules épithéloïdes regroupées en palissade, et orientées vers le centre du follicule .Ces cellules épithéloïdes sont associées à des cellules géantes multi-nucléées et à des lymphocytes. Les lésions folliculaires constituent *le granulome tuberculoïde* ou *granulome épithélio-giganto-cellulaire*.

Le turn over des cellules épithéloïdes dépend de la toxicité de l'agent. Quand la cellule meurt, elle libère le corps nocif qui provoque la réaction inflammatoire aigue et l'afflux des polynucléaires neutrophiles



Les corps étrangers biologiques (kyste épidermique ou kyste parasitaire rompus), ou non(talc ou bérylium par exemple, vont s'entourer de cellules géantes macrophagiques et constituer *le granulome à corps étranger*.

Il avait été considéré que les aspects structuraux des granulomes étaient spécifiques de certaines étiologies plus ou moins précises. Mais la notion d'inflammation spécifique n'est plus retenue en pathologie moderne car la vraie spécificité est la mise en évidence de l'agent déclenchant.

Tous les granulomes tuberculoides présentent un même aspect histologique, mais le diagnostic de tuberculose n'est certain que lorsque les lésions sont folliculaires et nécrosées.

Les mycoses sont diagnostiquées sur la présence de filaments et de spores qui se colorent *en rouge par la fuscine* (**coloration spéciale au PAS**).

Evolution de l'inflammation chronique:

Dans l'inflammation chronique le processus de réparation va aboutir:

a) A une modification de l'espace intercellulaire avec prolifération de fibroblastes et surproduction de collagène. Il s'en suit forcément des altérations tissulaires architecturales et fonctionnelles.
b) Parfois, à une régénération épithéliale de type métaplasique au niveau des muqueuses. Ainsi une métaplasie intestinale est reconnue dans les cholécystites et gastrites chroniques, et un épithélium épidermoïde métaplasique accompagne les endocervicites et les bronchites chroniques.

Les molécules anti-inflammatoires actuelles et les antibiotiques ont largement modifié le cours évolutif des inflammations quelques soit leur forme.

Certaines inflammations virales chroniques, à savoir: l'hépatite, la cervicite à Papilloma virus humain(HPV), et l'adénite du virus humain de l'immuno-déficience (VIH), peuvent se compliquer de *dégénérescences néoplasiques malignes*.

- *La nécrose caséeuse de la tuberculose* ne se résorbe pas, elle va donc soit se liquéfier pour être éliminée par une voie naturelle, soit demeurer sur place avec enkystement ou calcification.

INFLAMMATIONS VIRALES , PARASITAIRES ET MYCOSIQUES

L'INFLAMMATION LIÉE AUX INFECTIONS VIRALES

Généralités

Les virus sont des micro-organismes à parasitisme intracellulaire obligatoire

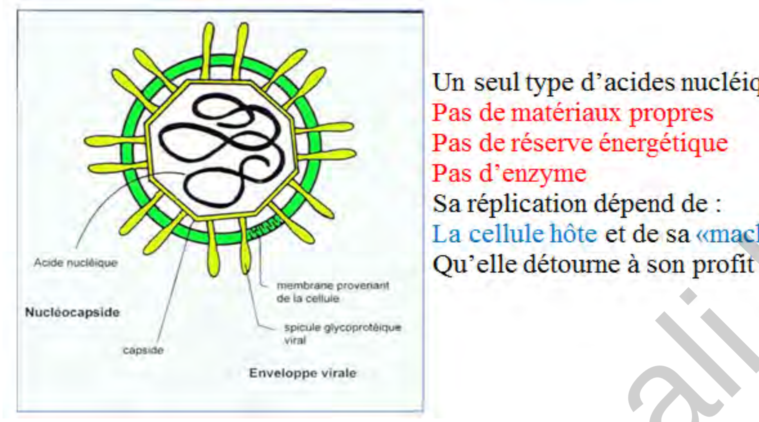
Us sont constitués d'un seul acide nucléique, soit ARN, soit ADN, entouré d'une capside protéique

Dans les maladies virales, la réaction inflammatoire n'est jamais provoquée directement par la présence du virus. Elle n'est déclenchée qu'indirectement par *la nécrose cellulaire* ou *les réactions immunitaires*

L'infection d'une cellule par un virus peut déterminer deux types de lésions :

1. des lésions cellulaires directement induites par le virus
2. des lésions indirectes provoquées par la réponse immunitaire dirigée contre les cellules infectées

Virus : «parasite» de la cellule hôte



Un seul type d'acides nucléiques
Pas de matériaux propres
Pas de réserve énergétique
Pas d'enzyme
Sa réplication dépend de :
La cellule hôte et de sa «machinerie»
Qu'elle détourne à son profit

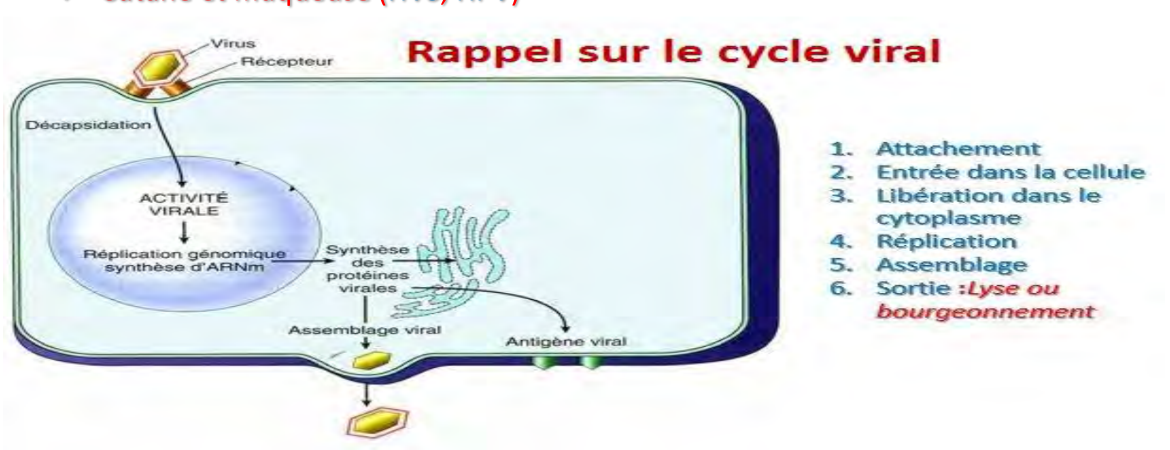
L'inflammation virale

Déclenche dans l'organisme des réactions variables qui dépendent :

- ✓ du virus
- ✓ de la porte d'entrée
- ✓ des organes cibles
- ✓ de l'état des défenses immunitaires

Voies de contamination :

- ❖ Digestive (poliomyélite)
- ❖ Respiratoire (grippe)
- ❖ Cutané et muqueuse (HVS, HPV)
- ❖ Sanguine (VHB, VHC, VIH)
- ❖ Maternelle (rubéole)



Lésions directes dues au virus (effet cytopathogène)

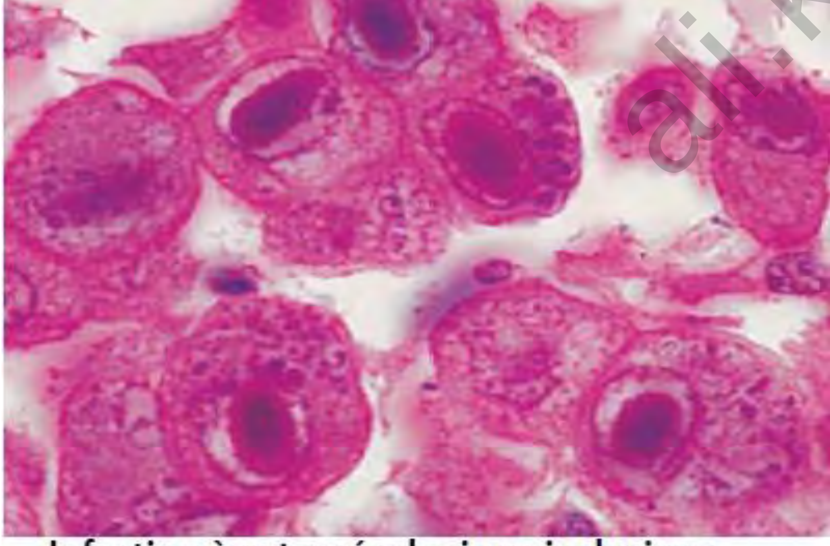
I. Fusion membranaire avec production de plasmodes
II. Corps d'inclusion
III. Lyse cellulaire

I. Fusion membranaire avec production de plasmodes

- Les glycoprotéines de l'enveloppe ont un rôle clé dans la fusion cellulaire qui peut être observée au cours :
  - ✓ De la rougeole (cellules de Warthin-Finkeldey)
  - ✓ des affections à paramyxovirus (le virus de Sendai a été utilisé pour les fusions cellulaires pour la production des anticorps monoclonaux)
  - ✓ de l'herpès (HSV-HHV-1) et du sida (la glycoprotéine gp41 est responsable de la fusion des lymphocytes infectés)
- Ces cellules géantes ont une durée de vie courte mais assurent la propagation directe de cellules à cellules du virus qui échappe ainsi au système de surveillance immunitaire

II. Corps d'inclusion

- ✓ Ce sont des structures correspondant à une accumulation de matériel viral,
- ✓ pour certaines reflétant une organisation cristalline du virus. Ils sont fréquemment observés au cours des maladies virales s'accompagnant de lyse cellulaire : herpès , rage
- ✓ Les inclusions de la maladie des inclusions cytomégaliques sont volumineuses intranucléaires et/ou intracytoplasmiques, dans des cellules de grande taille



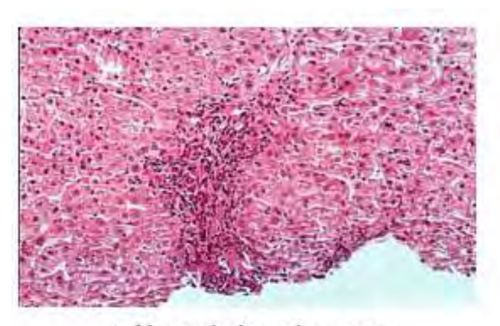
Infection à cytomégalovirus: inclusions intranucléaires dans les pneumocytes.

III. Lyse cellulaire

- ✓ Elle n'est le fait que d'un nombre limité de souches virales
- ✓ Elle favorise la propagation des virus qui sont ainsi libérés en grande quantité dans le milieu extracellulaire
- ✓ La lyse cellulaire relève de mécanismes variés et complexes tel que l'arrêt brutal de la synthèse de macromolécules nécessaires au métabolisme cellulaire
- ✓ La souffrance cellulaire peut être moins brutale, se traduisant par une ballonisation cellulaire (modification de la perméabilité membranaire), une rupture des structures d'amarrage, intercellulaire et à la matrice extracellulaire (altération du cytosquelette).

Lésions indirectes dues au virus

- ✓ Elles sont le fait de la réponse immunitaire.
- ✓ Beaucoup de facteurs cytotoxiques libérés par les cellules du système immunitaire (lymphocytes et macrophages) ont une action non spécifique qui va s'exercer aussi bien sur les cellules infectées que les cellules saines de leur environnement
- ✓ Si les conséquences peuvent être modestes : simple congestion vasculaire avec œdème et infiltration de cellules mononucléées à caractère transitoire, les lésions sont parfois importantes, notamment au cours *des hépatites virales chroniques* (virus hépatite B et C) avec retentissement fonctionnel et possible évolution fibrosante pouvant aboutir, à terme, à une cirrhose


Infiltrat de lymphocytes


Cirrhose

Effets oncogéniques

- ✓ On connaît de nombreux exemples de virus capables d'induire une tumeur dans un modèle expérimental adapté.
- ✓ L'implication des virus en cancérologie humaine est par contre moins bien caractérisée.
- ✓ On connaît 6 types de virus associés à l'émergence de tumeurs chez les patients infectés (HHV-4/EBV ; HBV ; HCV ; HHV-8 ; HPVs ; HTLV).
- ✓ L'interaction entre l'infection virale et le cancer, est indirecte et complexe.

Intérêt des examens anatomopathologiques

❖ Faire un diagnostic positif :

- ✓ parfois il s'agit du seul examen permettant le diagnostic: pas de sérologie disponible
- ✓ infection virale
- ✓ type de virus (aspect spécifique ou typage)

❖ Préciser l'intensité des lésions inflammatoires

❖ Évaluer les conséquences :

- ✓ évolution virologique
- ✓ destruction tissulaire : cirrhose
- ✓ virus oncogènes : dysplasie -cancer

Exemples d'inflammations virales

I. Virus épidermotropes

Virus du groupe herpès (herpès, varicelle, zona)

Ils sont responsables de vésicules cutanées et/ou muqueuses. Les vésicules situées dans le corps muqueux de Malpighi sont la résultante de la dégénérescence ballonisante des cellules épithéliales. Ces cellules ont un

cytoplasme clair et des noyaux augmentés de volume, contenant des inclusions intranucléaires. Les cellules peuvent également devenir plurinucléées

II. HPV : Human Papilloma Virus

Infection virale sexuellement transmissible

virus à ADN : plus de 70 types

lésion muqueuse gynécologique:

- ✓ condylome
- ✓ condylome plan
- ✓ condylome acuminé

Histologie/ou cytologie

- ❖ prolifération épithéliale
- ❖ koilocytes
- ❖ dyskératose
- ❖ dysplasie

HPV oncogènes :types 16 et 18

III. Virus mucotropes

Les virus de la grippe (influenza), de la rougeole et l'adénovirus infectent essentiellement les muqueuses respiratoires.

Le virus de la rougeole détermine l'apparition de volumineuses cellules plurinucléées

IV. Virus adénotropes : virus de la rubéole et virus d'Epstein-Barr

Le virus d'Epstein-Barr (EBV), responsable de la mononucléose infectieuse, est associé à certaines proliférations tumorales : lymphome B, lymphome Hodgkinien et carcinomes du nasopharynx

V. Rétrovirus

Human T-cell leukemia virus (HTLV1) qui est un oncovirus impliqué dans les leucémies et lymphomes T et dans des myélopathies et neuropathies périphériques

VIH qui est un lentivirus responsable du syndrome d'immunodéficience acquise

INFLAMMATIONS PARASITAIRES

GENERALITES

Une infection parasitaire peut être diagnostiquée en anatomie pathologique, mais le diagnostic précis nécessite le plus souvent une confrontation avec les résultats obtenus dans le laboratoire de parasitologie (examen direct, sérologie, etc.).

Certaines de ces infections parasitaires sont le plus souvent observées en zone tropicale .

Toutefois, l'augmentation constante des voyages rend la possibilité de plus en plus fréquente de diagnostiquer de telles parasitoses .

Moyens diagnostiques

la grande majorité des parasites sont visibles sur rhématoxyline-éosine-safran.

Sur l'HES, les parasites, les larves et les œufs ont une taille souvent caractéristique qui oriente vers leur identification intratissulaire.

Colorations histochimiques : certaines colorations histochimiques permettent soit de confirmer certaines parasitoses, soit de mettre en évidence certains parasites non ou mal visibles sur l'HES :

- ✓ la coloration de Giemsa (cryptosporidies, plasmodium, Leishmanies) ;
- ✓ la coloration de Warthin-Starry ;
- ✓ la coloration de Gram modifié de type Brown-Brenn (microsporidies) ;
- ✓ la coloration par le PAS (Isospora, Toxoplasma).

Etude immunohistochimique : il existe des anticorps spécifiques : anticorps anti-Toxoplasma gondii, anti-Leishmania, etc.

Examen ultrastructural : utile uniquement pour les petits parasites comme les microsporidies

Réaction inflammatoire au contact du parasite

réaction inflammatoire à polynucléaires éosinophiles : les helminthiases déclenchent souvent une réaction inflammatoire riche en polynucléaires éosinophiles

réaction inflammatoire à polynucléaires neutrophiles : les protozoaires peuvent déclencher une réaction à polynucléaires neutrophiles, nécrotique

absence de réaction inflammatoire : à l'inverse il se produit peu ou pas de réaction inflammatoire au contact des kystes toxoplasmiques qui sont bien tolérés et que l'on peut observer isolés au niveau du parenchyme cérébral, musculaire ou cardiaque

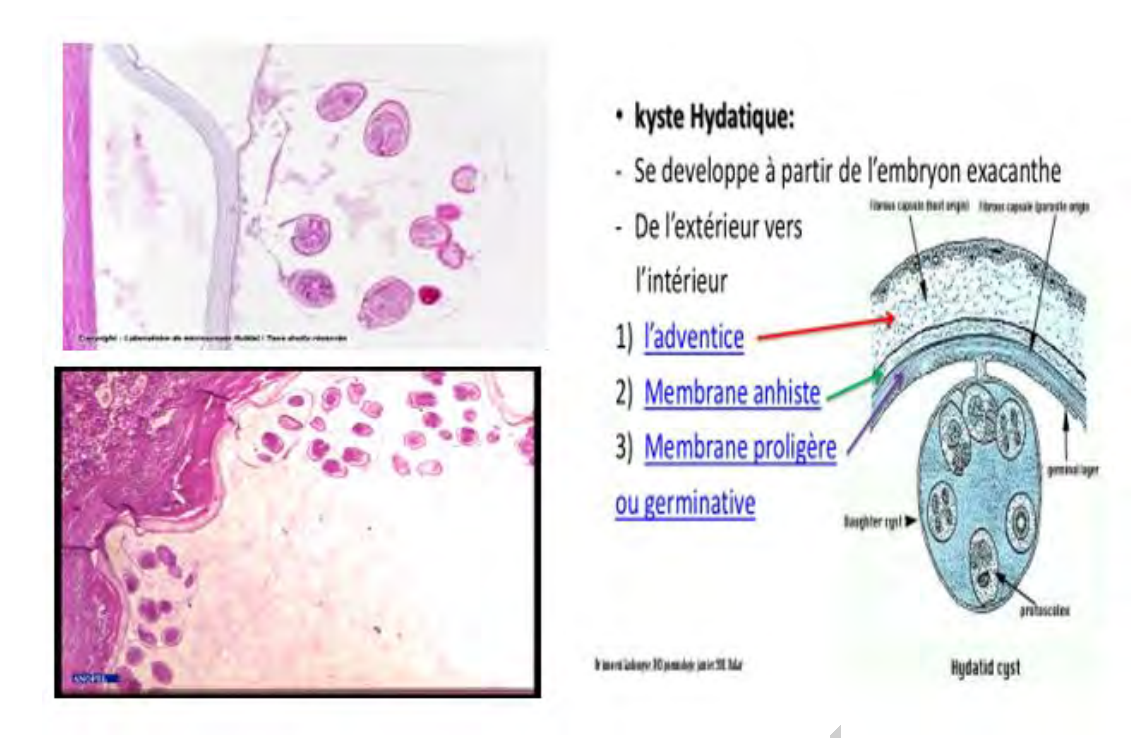
fibrose extensive : certains parasites peuvent entraîner une réaction inflammatoire chronique, par exemple la fibrose extensive et les calcifications notées lors de la bilharziose

Le kyste hydatique

- ✓ échinococcose hydatique
- ✓ ou hydatidose, est une maladie parasitaire due aux œufs d'un ténia, l'Echinococcus granulosus.
- ✓ Il se transmet par l'ingestion d'aliments contaminés par les déjections d'un chien porteur, lui-même infecté après avoir mangé des viscères d'un herbivore infecté.

ECHINOCOCOSE: KYSTE HYDATIQUE

les kystes hydatiques sont solitaires dans 2/3 des cas avec une taille qui varie en moyenne de 1 à 7 cm avec de nombreuses vésicules filles et un liquide eau de roche, la paroi est fibreuse, blanc nacré à surface interne luisante, parfois la paroi est calcifiée.



LA LEISHMANIOSE

se présente sous 3 formes principales:

- ✓ viscérale (la plus sévère, souvent appelée kala-azar),
- ✓ cutanée (la plus fréquente)
- ✓ cutanéo-muqueuse.
- ❖ La leishmaniose est due à un protozoaire du genre Leishmania, transmis par la piqûre d'un phlébotome infecté.
- ❖ cette maladie touche les populations les plus pauvres du monde.

Histologie :

forme aiguë : infiltrat mixte dense (lymphocytes, plasmocytes, histiocytes + qqs PNN), œdème du derme >, parfois ulcération.

Forme chronique :

inflammation granulomateuse dermique, lymphocytes ++ ; histiocytes avec petits organismes ovales .

TOXOPLASMOSE

- pathologie parasitaire le plus souvent asymptomatique ou alors avec une symptomatologie de type mononucléosique.
- Cette pathologie est très fréquente et touche 50% des adultes avec possibilité d'adénopathies isolées (souvent volumineuse) ou multiples (surtout N postérieurs cervicaux de femmes jeunes),
- le risque est important pour le fœtus ainsi que pour les sujets porteurs d'un sida avec un risque élevé d'encéphalite

HISTOLOGIE :

- ✓ hyperplasie folliculaire marquée avec de grands centres germinatifs présentant des contours irréguliers avec de nombreux macrophages à corps tingibles.
- ✓ Multiples amas de petite taille de moins de 20 cellules, d'histiocytes épithélioïdes situés dans la région paracorticale ainsi qu'au contact et dans les centres germinatifs (ce qui serait spécifique

AMIBIASE

- ❖ Microorganismes unicellulaires (protozoaires), les amibes font partie de la classe des rhizopodes.
- ❖ Trois genres parasitent le tube digestif humain : Entamoeba, Endolimax et Pseudolim ax. Seule Entamoeba histolytica est pathogène chez l'homme et provoque une amibiase

MACROSCOPIE

- ✓ L'aspect classique et celui d'ulcérations multiples séparées par une muqueuse normale, cela peut s'observer n'importe où, il existe cependant une prédilection pour le cæcum et le côlon ascendant, dans de nombreux cas, la totalité du côlon est atteinte avec extension possible à l'iléon terminal, possibilité de perforation

HISTOLOGIE

- ✓ peu spécifique avec relative pauvreté des cellules inflammatoires sous l'ulcère, il faut rechercher des trophozoïtes d'Entamoeba Histolytica qui peuvent souvent être confondus avec des macrophages, de façon typique,
- ✓ les parasites sont entourés par un espace clair artéfactuel, ils sont ronds ou ovoïdes de 6 à 40 p de diamètre et contiennent un cytoplasme abondant, d'aspect vacuolé et de petits noyaux arrondis, possibilité d'érythrocytose

LA BILHARZIOSE

affection parasitaire due à de petits vers du genre Schistosoma qui, infestant le système veineux, déclenchent chez l'homme des troubles urinaires, intestinaux, hépatiques et splénique.

La bilharziose se contracte par l'immersion totale, ou partielle, du corps dans une eau contenant des cercaires de schistosomes, divers facteurs sont susceptibles de favoriser l'infestation.

- ✓ L'âge : les enfants par leurs jeux et leurs baignades dans les ruisseaux et les rivières.
- ✓ Le sexe : les femmes souvent de « corvée » d'eau (lavage du linge, besoin alimentaire,...).
- ✓ La profession : les cultivateurs, les pêcheurs en eau douce, les riziculteurs, les ouvriers d'entretien des canaux d'irrigations.
- ❖ L'examen anatomopathologique d'une biopsie rectale, vésicale, hépatique ou d'un autre organe peut retrouver des œufs plus ou moins calcifiés avec une réaction granulomateuse et de nombreux éosinophiles.

INFLAMMATION D'ORIGINE MYCOSIQUE

GENERALITES

- ❖ Avec l'ère du SIDA ou des traitements immunosuppresseurs (post-transplantation d'organe, chimiothérapie), les infections mycosiques sont devenues très fréquentes.
- ❖ Certaines de ces infections auparavant très rares et surtout observées en zone tropicale, sont devenues beaucoup plus courantes (cryptococcose, pneumocystose, histoplasmose, etc.).
- ❖ Certains diagnostics sont particulièrement urgents car ces mycoses peuvent mettre en jeu le pronostic vital et imposent une thérapeutique immédiate, par exemple les aspergilloses invasives chez les patients hospitalisés en réanimation et les mucormycoses développées les patients diabétiques.
- ✓ Le diagnostic histopathologique des mycoses doit toujours être corrélé au diagnostic mycologique (examen direct, culture, sérologie).

MOYENS DIAGNOSTICS

- ✓ Les prélèvements adressés au laboratoire d'anatomie pathologique à partir desquels peut se faire un diagnostic de mycose sont très variés :
- ✓ biopsies, pièces opératoires, prélèvements autopsiques, appositions cytologiques, frottis, cytologie à partir d'une cytoponction.
- ✓ Certains champignons sont bien visibles sur l'HES, mais les colorations histochimiques (en particulier la méthode argentique de Gomori-Grocott et le PAS) sont particulièrement utiles pour souligner ou bien mettre en évidence les champignons microscopiques, notamment lorsqu'ils se développent au sein de foyers nécrotiques.
- ✓ D'autres colorations histochimiques permettent plus spécifiquement d'identifier certains champignons : les colorations par le bleu Alcian et par le mucicarmin permettent de bien visualiser la capsule des cryptococcoques

ASPERGILLOSE

est due à Aspergillus (champignons filamenteux saprophytes cosmopolites du sol, opportunistes, produisant des spores, disséminées par voie aérienne et donc inhalées), les plus fréquentes étant fumigatus (ubiquitaire)

Elle se présente sous forme de:

- ✓ Pneumonie aspergillaire
- ✓ Aspegillome : situé dans une cavité préexistante (tuberculose, bronchectasie, abcès, bulle d'emphysème, cavité séquellaire

LES CANDIDOSES

- Les Candida sont des levures, micro-organismes endogènes ou exogènes, dont le pouvoir pathogène ne s'exprime qu'en présence de facteurs favorisants locaux ou généraux.
- Les candidoses peuvent donc être des infections opportunistes dont les causes sont très variées.
- Le spectre clinique s'étend des formes localisées (cutanées et/ou muqueuses), d'une grande fréquence en médecine générale, aux atteintes invasives rencontrées chez les patients hospitalisés cumulant de nombreux facteurs de risque et dont le pronostic est souvent réservé

Examen anatomopathologique

- ✓ Toutes les lésions accessibles à la ponction ou à la biopsie avec culture et examen anatomopathologique seront prélevées.
- ✓ Les colorations pour rechercher les champignons sont le PAS l'imprégnation argentique (Gomori-Grocott).